

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik der Neurologie

Fazilitierung der Neurone im spinalen trigeminalen Nucleus, die für den zentralen Migränekopfschmerz, nicht aber für den peripheren Schmerz der Sinusitis spezifisch ist

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Britta Oster, geb. Duda
aus Kleve
2007

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting
1. Gutachter:	Herr Priv.-Doz. Dr. med. Z. Katsarava
2. Gutachter:	Herr Prof. Dr. med. A. Hufnagel
Tag der mündlichen Prüfung:	21.10.2008

Publikationen:

H. Kaube, MD, Z. Katsarava, MD, S. Przywara, MD, J. Drepper, PhD, J. Ellrich, MD PhD and H.-C. Diener, MD PhD (2002):

Acute migraine headache. Possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus?

Neurology. 58:1234-1238.

Z. Katsarava, MD; Lehnerdt, MD; B. Duda; J. Ellrich, MD; PhD; H.C. Diener, MD, PhD; H. Kaube, MD (2002):

Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis

Neurology. 59: 1450-1453.

**Diese Dissertation ist in Dankbarkeit meinen Eltern
und meinem liebevollen Ehemann gewidmet.**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Kopfschmerzen	7
1.2	Migräne	8
1.2.1	Definition und Epidemiologie	8
1.2.2	Klinik und Diagnostik	9
1.2.3	Pathophysiologie der Migräne	11
1.2.3.1	Das trigeminovaskuläre System	13
1.2.3.2	Die neurogene Entzündung	16
1.2.3.3	Dishabituation / Habituationstheorien	17
1.2.4	Therapie der Migräne	18
1.2.4.1	Das Trigemino-vasculäre System als pharmakologische Zielstruktur der Migränetherapie	18
1.2.4.2	Therapie der Migräneattacke	19
1.3	Akute Sinusitis	21
1.3.1	Peripherer trigeminaler Schmerz bei der akuten Sinusitis frontalis	21
1.3.2	Therapie der akuten Sinusitis	22
1.4	Hirnstammreflexe	23
1.4.1	Definition	23
1.4.2	Die verschiedenen Hirnstammreflexe	24
1.4.3	Blinkreflex	26
1.4.3.1	Verschaltungswege der verschiedenen Blinkreflex-Komponenten	27
1.4.4	Neuronale Fasern	30
2	Material und Methode	32
2.1	Der Schmerzspezifische Blinkreflex (nBR)	32
2.2	Studiendesign	34

2.2.1	Fragestellung	34
2.2.2	Durchführung	35
2.3	Elektrophysiologische Stimulationen und Aufzeichnungskonfigurationen	36
2.4	Stimulus-Parameter	36
2.5	Ableitungen	37
2.6	Analyse	37
2.6.1	Statistische Analyse	38
3	Ergebnisse:	40
3.1	Demographische und klinische Kennzeichen	40
3.2	Elektrophysiologische Ergebnisse	41
3.2.1	Blinkreflexlatenzen des Projektteils eins	42
3.2.2	Die Fläche unter der Kurve (AUC)–Projektteil eins:	42
3.2.3	Medikamentöser Effekt – Projektteil eins	43
3.2.4	Ableitungen der nBR-R2-Antworten – Projektteil zwei	43
3.2.5	AUC der nBR-R2-Antworten – Projektteil zwei	44
3.2.6	Beginnlatenzen der nBR-R2-Antworten – Projektteil zwei	44
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	51
7	Anhang	64
7.1	Verzeichnis der im Text verwendeten Abbildungen	64
7.2	Verzeichnis der im Text verwendeten Tabellen	70
7.3	Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen	74
7.4	Danksagung	75
7.5	Lebenslauf	76

1 Einleitung

1.1 Kopfschmerzen

Kopfschmerzen gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen [66]. Sie können sehr viele unterschiedliche Ursachen haben und müssen daher je nach Ätiologie diagnostiziert und therapiert werden. Man vermutet familiäre Disposition, psychische Belastungen, Stress, Klimaeinflüsse, bestimmte Genussmittel wie zum Beispiel Alkohol, Schokolade, Käse, Schlafmangel, die Menstruation, bestimmte Medikamente, vor allem Analgetikamissbrauch, Ergotamine und Nitrate als ätiologisch bedeutsame Faktoren [40]. Die Prävalenz der Kopfschmerzen wird auf 10-20% der Bevölkerung geschätzt, das entspricht einer Anzahl von sechs Millionen Betroffener in Deutschland. 92% dieser Prävalenz lassen sich auf den Spannungskopfschmerz (54%) und auf die Migräne (38%) aufteilen, nur bei acht Prozent kann eine andere Ursache gefunden werden [40].

Die Kopfschmerzen werden in zwei Hauptgruppen eingeteilt. Die Erste bildet die Gruppe der primären Kopfschmerzen. Darunter versteht man jene nicht symptomatischen Kopfschmerzen, die keine erkennbare strukturelle Läsion aufweisen und bei mehr als 90% der Kopfschmerzpatienten zu finden sind. Die zweite Gruppe umfasst die sekundären (symptomatischen) Kopfschmerzen, bei denen der Kopfschmerz das Leitsymptom einer eventuell schwerwiegenden strukturellen Läsion ist. Die wichtigsten Differentialdiagnosen in dieser Kategorie sind intrakranielle Raumforderungen wie Hirntumoren, Aneurysmen, Subarachnoidalblutung, Sinusvenenthrombose, Hydrocephalus, oder eine Arteriitis temporalis, ein akuter Glaukomanfall, Enzephalitis, Meningitis, Otitis, Sinusitis, Schädelhirntrauma, Halswirbelsäulendistorsion oder die Dentalgie. Auch andere extrakranielle Erkrankungen können mit einem Kopfschmerz einhergehen, die wichtigsten Vertreter dazu sind zum Beispiel die arterielle Hypertonie, die hypertensive Krise, das Phäochromozytom, eine CO-

Vergiftung, Methanolvergiftung oder eine Hypoglykämie [40]. Obwohl diese Gruppe der sekundären Kopfschmerzen einen nur geringen Anteil ausmacht, müssen die Differentialdiagnosen immer in die Überlegungen mit einbezogen werden.

1.2 Migräne

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die Migräne ist nach der Definition der IHS (Headache Classification Committee of the International Headache Society) eine Erkrankung mit Kopfschmerzattacken und wurde 1988 erstmals von dieser klassifiziert. Obwohl die Migräne seit der Antike bekannt ist, sind Ätiologie und Pathophysiologie bis heute weitgehend ungeklärt. Zahlreiche Untersuchungen bezüglich der Pathophysiologie veranlassten im Jahre 2003 das Komitee die bisherige Klassifikation zu überarbeiten.

Die Migräne ist eine am ehesten erblich disponierte Erkrankung mit periodisch auftretenden, bevorzugt einseitigen Kopfschmerzattacken, die mit autonomen Begleiterscheinungen wie Übelkeit, Erbrechen, Licht-, Geräusch- und Geruchsempfindlichkeit einhergeht. Die Annahme einer erblichen Disposition wurde durch klinische Studien belegt, die eine Kalzium-Kanal-Anomalie (zerebrale P/Q-Kalzium-Kanäle) bei Migränepatienten bewiesen. Dieser Kalziumkanal-Defekt wurde nicht nur, wie zuvor vermutet, im Gehirn, sondern im gesamten Körper gefunden [73].

Für eine seltene Form der Migräne, die familiäre hemiplegische Migräne, wurde ein Gendefekt auf den Chromosomen 1 und 19 gefunden. Diese Regionen codieren jeweils einen Kalzium-Kanal-Rezeptor, der offensichtlich temporär in seiner Funktionsfähigkeit eingeschränkt ist. Definitionsgemäß muss mindestens ein Verwandter ersten Grades unter übereinstimmenden Attacken leiden.

Die Prävalenz der Migräne beträgt weltweit 12-20% der Frauen, sechs bis acht Prozent der Männer und fünf bis sieben Prozent der Kinder unter 12 Jahren. Damit gehört die Migräne zu

den häufigsten neurologischen Erkrankungen überhaupt. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr, wobei die Migräne meist in leichter Form und in größeren Abständen bereits während der Pubertät beginnt. Durch klinische Studien konnte gezeigt werden, dass nur 15% der Migränepatienten jemals wegen der Migräneschmerzen einen Arzt aufsuchen und dass nur zwei Prozent bei einem Neurologen vorgestellt werden.

1.2.2 Klinik und Diagnostik

Die Migräne beginnt meistens akut in den frühen Morgenstunden mit einem mittelschweren bis schweren, pulsierenden, hämmernden meist halbseitigen Kopfschmerz, der aber auch den gesamten Kopf betreffen und ebenfalls innerhalb der Attacke die Seite wechseln kann. Bei 50-60% tritt der Kopfschmerz nur einseitig auf, bei dem Rest wird ein beidseitiger Kopfschmerz verspürt. Das Maximum des Migränekopfschmerzes ist typischerweise im Bereich der Augen oder der Schläfen lokalisiert.

Zu den vegetativen Begleitsymptomen werden die Übelkeit (65-95% der Betroffenen), das Erbrechen (47-59%), Lichtscheu, Lärmempfindlichkeit und die Geruchsempfindlichkeit gezählt. Seltener kommt es zu abdominellen Symptomen wie Durchfälle, Aufstoßen, Blähungen und Sodbrennen, oder zu nasalen, dermalen, okkulären oder psychischen Symptomen. Die Begleitstörungen zeigen sich häufig auch in ihrer Intensität mit der Schmerzintensität korreliert.

Der eigentliche Migräneanfall dauert durchschnittlich 16 Stunden (vier bis 72 Stunden) und zeigt typischerweise eine Beschwerdefreiheit während des Schlafes. Nach der Schlafphase kann es jedoch weiterhin zur Schmerzsymptomatik kommen. Falls der Patient einschlafen und ohne Migräne wieder aufwachen sollte, so gilt als Dauer der Attacke die Zeit bis zum Erwachen.

Die typische Attackenfrequenz liegt im Mittel bei ein bis zwei Attacken pro Monat. Mehr als drei Attacken findet man bei ca. acht Prozent der Patienten. Am häufigsten (22%) wird die Attackendauer von einem Tag angegeben, 20% berichten von zwei Tagen, 16% von drei Tagen. Diese Daten zeigen, dass trotz moderner Therapie bei über 60% eine

Kopfschmerzdauer von mehr als einem Tag besteht und dass der Großteil der Patienten ihr Leiden nicht richtig therapiert bekommt.

Die Verschlechterung der Beschwerden durch körperliche Aktivität ist ein weiteres wesentliches Merkmal, welches die Unterscheidung zwischen der Migräne und anderen Kopfschmerzarten, bei denen es zu einer Verbesserung der Schmerzen durch körperliche Belastung kommt, vereinfacht. Der wichtigste Vertreter jener Gruppe, bei der sich die Schmerzintensität durch körperliche Betätigung verbessert, ist der Spannungskopfschmerz.

Bei 65% der Attacken kommt es zu einer leichten bis mittelschweren Einschränkung der beruflichen Leistungsfähigkeit, bei 16% wird eine Arbeitsunfähigkeit attestiert. Bei weiteren 14% muss nicht nur die Arbeit abgebrochen, sondern auch Bettruhe eingehalten werden. Im Mittel besteht bei Migränepatienten an 16 Tagen pro Jahr migränebedingte Arbeitsunfähigkeit. In verschiedenen klinischen Studien konnte hingegen gezeigt werden, dass die meisten Attacken sogar am Wochenende auftreten, so dass es meist zur Einschränkung der Freizeitaktivität kommt und somit von einer eventuellen Triggerung durch Ruhe auszugehen ist.

Zu den Migränekomplikationen zählt man den Status migraenosus und den migränen Infarkt. Der Status migraenosus ist dadurch gekennzeichnet, dass er mit einer therapieresistenten Kopfschmerzphase länger als 72 Stunden einhergeht. Zwischenzeitlich können kopfschmerzfreie Intervalle, die kürzer als vier Stunden sind, auftreten.

Bei dem migränen Infarkt entsprechen die Attacken den früheren, dem Patienten schon bekannten, Attacken. Die neurologischen Ausfallsymptome der Aura sind jedoch nicht innerhalb von sieben Tagen vollständig reversibel und bildgebende Verfahren können einen ischämischen Infarkt in dem korrespondierenden Hirnareal nachweisen. Andere Gründe für die Entstehung des Infarktes müssen durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen sein. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Migräne und einem erhöhten Schlaganfallrisiko ist nicht belegt, vielmehr handelt es sich bei dem migränen Infarkt um eine eher seltene Komplikation der Migräne.

Einige Patienten geben sogenannte Prodromalzeichen an, die es ihnen ermöglichen können, der drohenden Migräneattacke rechtzeitig vorzubeugen. Zu diesen gehören zum Beispiel Hyper- oder Hypoaktivität, Heißhunger auf vor allem hochkalorische, süße Speisen,

Stimmungsschwankungen wie depressive Verstimmung oder auch euphorische Gefühle, wiederholtes Gähnen oder Polyurie. Diese treten bis zu 48 Stunden vor der eigentlichen Migräneattacke auf. Ihre Häufigkeit wird in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben und schwankt zwischen 12% und 88%.

1.2.3 Pathophysiologie der Migräne

Neuere Ergebnisse der klinischen und tierexperimentellen Migränerforschung der letzten zehn Jahre veranlassten die Migränerforscher die Erkenntnisse der Migränepathophysiologie zu überarbeiten. Nun wird dem Hirnstamm bei der Migräneattacke eine entscheidende Rolle zugeschrieben. In dieser Region wird ein sogenannter Migränegenerator vermutet, dessen intermittierende Dysfunktion die Attacke vorantreibt und sehr wahrscheinlich auch für den wiederkehrenden Kopfschmerz nach initial erfolgreicher Behandlung verantwortlich ist. Mittels der Positron Emissions Tomographie (PET) konnte während einer akuten Migräneattacke eine lokale Aktivierung, durch eine Zunahme des Blutflusses, im Bereich des antinozizeptiven Systems, sprich des zentralen Graus, des Raphekerns und des Locus coeruleus, sowie in den zerebralen Hemisphären, Gyrus cinguli, im auditorischen und visuellen Kortex, dargestellt werden. Die beschriebenen Kerne gelten als das Zentrum eines deszendierenden antinozizeptiven Systems, wobei die beschriebene Zunahme der Blutflußrate nicht zu einer positiven Beeinflussung des antinozizeptiven Systems hinsichtlich Funktionssteigerung, sondern zu einer intermittierenden Dysfunktion führt. Nach medikamentöser Beendigung der Kopfschmerzphase für mehrere Stunden mittels eines Serotoninagonisten, war die Aktivierung nur noch im Hirnstamm nachweisbar [83]. Da die Kerne des Hirnstammes noch immer aktiv sein können, kann es nach einer initial erfolgreichen medikamentösen Behandlung immer wieder zu einer weiteren Kopfschmerzphase kommen. Man nimmt an, dass die Dysfunktion dieses Systems zu einer fehlenden beziehungsweise geringeren Hemmung der Schmerzafferention führt. Während einer schmerzhaften Reizung kommt es zu einer Aktivierung der trigeminalen Neurone, die die Erregung weiter an den Thalamus leiten. Dieser wiederum leitet die Erregung zum Kortex

weiter, wo dann die Schmerzwahrnehmung stattfindet. Das antinozizeptive System, ausgehend von den bereits erwähnten Kernen, übt hingegen eine deszendierende Wirkung auf diese Erregungsweiterleitung aus, so dass es entweder zu einer abgeschwächten oder sogar zu einer fehlenden Schmerzwahrnehmung im Kortex kommt. Im Fall der Migräne konnte eine Dysfunktion dieses so genannten Migränegenerators gezeigt werden. Daher wird hypothetisiert, dass es aufgrund dieser Störung zu einer Dysbalance zwischen dem nozizeptiven und antinozizeptiven Systems kommt.

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung mit konsekutiver Dysfunktion der antinozizeptiven Kerne migränespezifisch ist. Dazu wurden weitere PET-Studien durchgeführt. Zum einen wurde Capsaicin in die Stirnhaut appliziert und es kam zu einer Aktivierung der ipsilateralen Insularegion, der Gyri cinguli bilateral und des Sinus cavernosus, aber nicht des Hirnstammes [61]. Zum anderen wurden PET-Studien während eines einseitigen akuten Cluster-Kopfschmerzes durchgeführt, bei dem es auch zur Aktivierung schmerzspezifischer Areale, wie der Insula, Gyrus cinguli und Zerebellum und einem Cluster-spezifischen Areal dem ipsilateralen Hypothalamus, nicht aber des Hirnstammes, kam [4]. In verschiedenen PET-Studien, die bei unterschiedlichen viszerale und somatischen Schmerzen durchgeführt wurden, konnte eine Aktivierung der zerebralen Areale 23 und 25 gefunden werden, diese Aktivitätssteigerung wurde als emotionale Antwort auf den Schmerz gewertet [52,8,70]. Ebenso kann man die während der akuten Attacke ansteigende Blutflussrate im auditorischen und visuell-assozierten Kortexbereich als Ursache der Phon- und Photophobie erklären.

Es wird also angenommen, dass die veränderte neuronale Aktivität des endogenen antinozizeptiven Systems im Hirnstammbereich nicht eine Folge des halbseitigen Kopfschmerzes darstellt, sondern eher die Rolle eines Migränegenerators spielt und auch nur für die Migräne spezifisch zu sein scheint.

Die Wichtigkeit des Hirnstammes in der Entstehung der Migräne wird durch die Präsenz der Bindungsmöglichkeit bestimmter Antimigränekomponenten an diesen Strukturen unterstrichen [41]. Erstmals wurde der Hirnstamm als primärer Vermittler in der Migräne von Raskin bei Nicht-Kopfschmerzpatienten beschrieben. Nach stereotaktischen Interventionen entwickelten diese Probanden, infolge einer Läsion des periaquaduktalen Graus und

wesentlich spezifischer noch des dorsalen Nucleus raphe, Migräne-ähnliche Episoden, die ebenfalls positiv auf spezifische Serotonin-Agonisten ansprachen [68]. Viele Forscher versuchten durch eine Vielzahl von klinischen Studien, die Änderung des zerebralen Blutflusses während der Migräne, als eine Erklärung entweder der Aura oder der Migräne selbst zu bewerten [63, 39]. Die Ergebnisse waren jeweils sehr unterschiedlich, da vor allen Dingen große methodische Unterschiede bestanden, zum Einen kam es zu einem Vermischen der Patienten mit und ohne Aura, zu zeitlich unterschiedlichen Messungen, es wurde entweder zu früh oder zu spät gemessen und zum Anderen wurden verschiedene Messverfahren benutzt. Mittels SPECT (Single Positron Emmissions Computertomographie) konnten bei Patienten ohne Aura keinerlei Veränderungen der Blutflussrate während einer Migräneattacke gefunden werden [65,36]. Mittels PET konnte erstmals eine Hypoperfusion mit occipitalem Beginn und Ausbreitung innerhalb von 80 Minuten gezeigt werden [84]. Leider bezogen sich die damaligen Untersuchungen nicht auf den Hirnstamm, so dass C. Weiller 1995 weitere PET-Studien bei nicht medikamentös behandelten Attacken ohne Aura durchführte und besonderes Augenmerk auf die Kerne des Hirnstammereiches legte. In seinen Studien konnte er zeigen, dass es bei den Patienten mit jeweils rechtsseitigem Kopfschmerz, innerhalb von sechs Stunden nach Beginn der Kopfschmerzen, zu signifikant ansteigenden Blutflussraten im Vergleich zum kopfschmerzfreien Intervall, kam. Es zeigten sich Anstiege in den Brodmann Arealen 24, 32 bilateral, unilateral nur links im Areal 25, im auditorischen Areal 21 und 22, in den visuell assoziierten Arealen 19, 39 und signifikant im linken Hirnstamm [42, 58].

1.2.3.1 Das trigeminovaskuläre System

Das führende Symptom der Migräneattacke ist der Migränekopfschmerz. Die Pathophysiologie und die Entstehung des Migräne-Kopfschmerzes sind bislang nicht endgültig erklärt. Die Hypothese des Migränegenerators erklärt die Initiierung der Migräneattacke, nicht aber den Kopfschmerz. Der Kopfschmerz spielt sich in den Meningen

ab, das Gehirn selbst ist nicht schmerzempfindlich. Um den Zusammenhang zwischen der Entstehung beziehungsweise Wahrnehmung der intrakraniellen schmerzhaften Impulse und dem Nervus trigeminus zu verdeutlichen, wurden Rizotomien der Trigeminasäste durchgeführt, die zu einer dauerhaften Schmerzfreiheit von intrakraniellen Schmerzzuständen wie zum Beispiel auch der Migräne, führten. In den fünfziger Jahren kam es in tierexperimentellen Versuchen durch Wall und Pribram zu weiteren Hinweisen auf die Existenz eines komplexen Systems zwischen dem Nervus trigeminus und cerebralen Gefäßen [81]. Man vermutete, dass das System nicht nur afferent die Schmerzimpulse aufnahm, sondern auch efferente Funktionen ausüben würde. Wenn die Dura elektrisch stimuliert wurde, kam es bei Affen zu einem deutlichen Anstieg des Blutdrucks. Nachdem das Trigemini-Ganglion entfernt worden war, ließ sich dieser Effekt jedoch nicht mehr nachweisen.

Ende der Siebziger, Anfang der Achtziger Jahre konnte Marc Mayberg in dem Labor von Mike Moskowitz durch axonale Tracing Studien eine genaue Charakterisierung der von Hubert Luschka nachgewiesenen Fasern, vornehmen [15]. Es zeigten sich bipolare C-Fasern, also langsam leitende, nicht myelinisierte Fasern, die das Trigemini-Ganglion und die Meningen miteinander verbinden. Diese C-Fasern lassen sich vor allem im Sinus sagittalis superior nachweisen, dessen Stimulation zu einem migräneähnlichen Kopfschmerz mit der typischen fronto-temporalen Projektion, führt [69]. In immunhistologischen Studien konnte ferner gezeigt werden, dass in den C-Fasern verschiedene vasoaktive Neuropeptide, wie das Calcitonin-gene-related-peptide (CGRP), die Substanz P und das Neurokinin A gespeichert werden. Dieses Phänomen zeigt ebenfalls die Stimulation des Sinus sagittalis superior, bei der es ebenfalls, wie auch bei der akuten Migräneattacke, zu einem Anstieg der Neuropeptide CGRP und des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP) in der V. jugularis kommt [44].

Weiterhin wurde gezeigt, dass die Fasern der selben Neuronengruppen, die zu den meningealen Ästen ziehen, ebenfalls Äste an die Arteria carotis interna und deren Aufzweigungen abgeben. Dies bedeutet, dass die Mehrzahl der Gefäße sensibel über den N. trigeminus, vorwiegend durch C-Fasern, zum Teil auch durch A-delta-Fasern versorgt wird. Diese Erkenntnis verdeutlicht, dass eine Gangliongruppe dazu in der Lage sein kann, den Blutfluss zwischen dem Kreislauf der Arteria carotis externa und dem der Arteria carotis

interna durch eine Freisetzung vasoaktiver Substanzen, zu beeinflussen. Darüber hinaus könnte der Nachweis der ipsilateral verlaufenden Fasern erstmals eine mögliche Erklärung für die Einseitigkeit des Kopfschmerzes sein.

Der Australier Jim Lance zeigte, dass durch die Stimulation der trigeminalen Hirnstammkerne der Blutfluß in den Versorgungsgebieten der Arteria carotis externa deutlich anstieg, wohingegen er in denen der Arteria carotis interna unverändert blieb. Wenn die antinozizeptiven Kerne, wie der Nucleus coeruleus oder Nuclues raphe stimuliert wurden, kam es zwar auch zu einer verstärkten Flußrate und damit zu einer Vasodilatation in den Externaästen, in den Internaästen war die Flußrate jedoch reduziert.

Daraus wurde ersichtlich, dass es in dem System einmal die afferente und einmal die efferente Funktion geben muss. Die afferenten nozizeptiven Fasern erreichen über den Nervus ophthalmicus und das Ganglion Gasseri den Subnucleus caudalis des spinalen Trigeminskerns, der sich von der Medulla oblongata bis in das Halsmark auf der Höhe von C2 erstreckt. Dort kommt es zur Umschaltung auf das zweite trigeminale Neuron, das wiederum über den Tractus spinothalamicus zum kontralateralen Thalamus projiziert [86]. Der Durchbruch für die allgemeine Anerkennung des trigeminovaskulären Systems als Entstehungsmechanismus für den eigentlichen Migränekopfschmerz gelang Anfang der Neunziger Jahre, als es Goadsby und Edvinsson bei Migränepatienten im Anfall gelang, eine Erhöhung des Neuropeptids CGRP im venösen Blut der V. jugularis nachzuweisen, welches nach der Gabe von Sumatriptan parallel zur Schmerzreduktion wieder abfiel [20, 43, 60].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Migränekopfschmerz innerhalb des trigeminovaskulären Systems entsteht.

1.2.3.2 Die neurogene Entzündung

Sehr viele experimentelle und klinische Daten lassen eine temporäre aseptische perivaskuläre Entzündung in der Dura vermuten, die durch Neurotransmitter der trigeminalen Kerngebiete ausgelöst wird. Zu diesen Neurotransmittern gehören das Calcitonin gene-related peptid (CGRP), die Substanz P und andere Tachykinine [71]. Eine Vielzahl anderer Theorien diskutieren den Einfluss einer primären Imbalance zwischen dem trigeminalen nociceptiven und dem hirnstammeigenen endogenen antinociceptiven System, sowie dem Einfluss des dorsalen Nucleus raphe und des Locus coeruleus bezüglich der Kontrolle des zerebralen und duralen Blutflusses [58, 42].

Um die Effekte der Neuropeptid-Freisetzung besser verstehen zu können, wurde in dem Labor von Moskowitz ein Tiermodell entwickelt, bei dem durch Stimulation des Trigemini-Ganglions die Freisetzung der Neuropeptide induziert und mittels verschiedener Techniken untersucht wurde [71]. Neben einer ausgedehnten Vasodilatation, die durch den postjunktionalen Effekt bedingt ist, zeigte sich eine Permeabilitätssteigerung des Gefäßendothels mit Öffnung der endothelialen Gaps, sowie eine Exsudation von Plasma in das perivaskuläre Gewebe. An Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass diese Exsudation durch Stimulation des Trigemini-Ganglions auslösbar und auch durch Migränemedikamente wie Ergotamine, Sumatriptan und typische periphere Analgetika wie ASS, unterdrückbar war. Weitere immunhistochemische und rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten eine sekundäre Anlagerung von Granulozyten und Thrombozyten, die genau wie die gefäßständigen Mastzellen, durch Degranulation weitere Mediatoren wie Histamin, Prostaglandine, Serotonin freisetzen. Da diese Reaktion einem aseptischen Entzündungsvorgang glich, sprach man in diesem Zusammenhang von einer neurogenen Entzündung.

1.2.3.3 Dishabituation / Habituationstheorien

Die Habituation kann man physiologisch bei jedem gesunden Menschen finden. Dabei handelt es sich um einen protektiven Mechanismus gegenüber der Überstimulation auf kortikaler Ebene. Die sich wiederholende Stimulation und die daraus folgende Habituation, also Gewöhnung, kann man zum Beispiel mittels des Blinkreflexes zeigen. Durch wiederholte Reizimpulse kommt es zu einer Verkleinerung der Reizantworten, in Form einer Verminderung der Amplituden. Ein wichtiger Transmitter der Habituation ist Serotonin. Diesbezüglich wurden in dem Labor von J. Schoenen neue Studien entwickelt. Mittels visuell evozierter Potenziale (VEP) [9] konnte bei Migränepatienten mit und ohne Aura interiktal eine fehlende Habituation durch einen Anstieg der Antwortamplituden um mehr als 30% gezeigt werden. Diese Dishabituation zeigte sich bei 60% der Probanden und ergab innerhalb der Zeitspanne der Untersuchungen bis zur nächsten Migräneattacke eine Zunahme der Amplituden.

In VEP-Aufnahmen konnte innerhalb einer Migräneattacke jedoch eine plötzliche Habituation gezeigt werden. Dieses Phänomen zeigt die enge Beziehung von Serotonin und Migräne [75]. Weiterhin konnte auch bei AEPs (auditorisch evozierte Potenziale) eine große Intensitätsabhängigkeit der Amplituden bezüglich der Reizstärke bei Migränepatienten, nicht aber bei gesunden Probanden, gezeigt werden [82]. Schoenen beschrieb weiterhin die Habituation der neuronalen Aktivität als einen kompensierenden Mechanismus einer Laktat-Akkumulation im Kortex, die durch die wiederholte Reizexposition entsteht. Weiterhin scheint es metabolische Schritte im Kortex, wie Sauerstoffreserven, die durch eine mitochondriale Dysfunktion reduziert werden, zu geben, die die Habituation begünstigen. Schoenen sah daher den Grund einer Migräneattacke in einem Schutz des Gehirns, indem es dann zu einer Habituation kommt, während es interiktal zu einer vermehrten Dishabituation und damit zu einer Reizüberflutungsgefahr und Laktatakkumulationsgefahr kommt [75].

1.2.4 Therapie der Migräne

1.2.4.1 Das Trigemino-vasculäre System als pharmakologische Zielstruktur der Migränetherapie

Aufgrund der Tatsache, dass in den trigeminalen Fasern die Speicherung zahlreicher Neuropeptide festgestellt wurde, wurden mehrere Studien bezüglich der medikamentösen Beeinflussung des Systems, durchgeführt. Nicht nur im Tier, sondern auch beim Menschen konnte eine Hemmung der Neuropeptid-Freisetzung durch Sumatriptan nachgewiesen werden. Demzufolge nahm man an, dass die Freisetzung am terminalen Ende der trigeminalen Fasern stattfinden müsse, was durch die Entdeckung von Serotonin-1D-Rezeptoren im Trigeminus-Ganglion bekräftigt wurde. Eine verwandte Gruppe stellen die Serotonin-1B-Rezeptoren dar, die ihrerseits jedoch nicht auf der präjunctionalen Seite, sondern auf der postjunctionalen Seite, sprich nur auf den glatten Muskelzellen der Gefäße zu finden sind. Ihre Aufgabe ist die Vermittlung der Gefäßkonstriktion und sehr wahrscheinlich ebenso der Verschluss eventuell pathologisch erweiterter endothelialer Gaps. Sumatriptan und die neuen Triptane wirken auf beide Rezeptorentypen gleichermaßen, so dass die Vasokonstriktion und die Reduktion der Neurotransmitter nach Triptangabe erklärbar sind.

Das trigeminovaskuläre System ist weiterhin durch andere Rezeptor-Systeme beeinflussbar. So beeinflussen alpha-adrenerge Rezeptoren, Somatostatin- und Histaminrezeptoren die präjunctionale Freisetzung der Neuropeptide, während GABAerge Mechanismen postjunctional dazu in der Lage sind, die nozizeptiven Impulse zu reduzieren. Auch dieses Erkenntnis lässt auf weitere Medikamente mit noch weniger Nebenwirkungen in der Migränetherapie hoffen [60].

1.2.4.2 Therapie der Migräneattacke

Die Behandlung der akuten Attacke sollte sich an der Intensität des Kopfschmerzes und den Begleiterscheinungen orientieren. Dabei sollte die Basistherapie aus einem peripheren Analgetikum und einem Antiemetikum bestehen, da die meisten Patienten unter gastrointestinalen Beschwerden, insbesondere unter Übelkeit, leiden. In der Regel werden antidopaminerge Antiemetika wie Metoclopramid oder Domperidon vor der eigentlichen Analgetikagabe verabreicht. Die Antiemetika bessern nicht nur die vegetativen Begleitsymptome, sondern können die Magen- und Darmperistaltik wieder anregen, damit die Analgetika besser resorbiert und damit schneller wirken können. Zu den Analgetika der ersten Wahl gehören Acetylsalicylsäure (ASS; 500-1000mg), Ibuprofen (400-800mg) und Paracetamol (500-1000mg) [17], die über die Hemmung der Prostaglandinsynthese wirken, die ihrerseits die peripheren Schmerzrezeptoren in den Gefäßwänden der Duraarterien sensibilisieren [47].

Bei der schweren Migräneattacke können Mutterkornalkaloide wie das Ergotamin eingesetzt werden. Diese Substanzgruppe bindet unter anderem an das dopaminerge System, wodurch zunächst Übelkeit und Erbrechen verstärkt werden können. Die gehäufte Einnahme von Ergotamin kann zu Dauerkopfschmerzen (medikamenten - induzierter Kopfschmerz) führen [18], weiterhin kann es zum Ergotismus mit Koronarspasmen, Claudicatio intermittens, Polyneuropathie, Darmulzera, Darmnekrosen, Schwindel, Mundtrockenheit, Muskelkrämpfen kommen [14]. Im Anfall kann die orale Resorption des Ergotamins sehr schlecht sein, daher sollte ein 2mg Zäpfchen appliziert werden. Dihydroergotamin sollte hingegen parenteral verabreicht werden, da es oral weitaus schlechter als Ergotamin resorbiert wird. Die Tageshöchstdosis liegt bei 2mg, die einer länger als 24 Stunden anhaltenden Migräneattacke bei 4mg. Als Höchstwochendosis gilt 4mg als Tablette und 6mg als Zäpfchen.

Die neuere, besser verträgliche Medikamentengruppe der Triptane hat dazu geführt, dass die Ergotamine nicht mehr empfohlen werden. Die Triptane sind Serotonin-5-HT-1B/1D-Rezeptoragonisten und können oral, subcutan, als Suppositorium und als Nasenspray eingesetzt werden. Sie wirken im Gegensatz zu den Ergotaminen zu jedem Zeitpunkt innerhalb der Attacke. Weiterhin wirken sie auch auf die typischen Begleiterscheinungen der

Migräne. Es handelt sich um vasokonstriktorisches Substanzen, die zwar wesentlich selektiver auf die kranialen Gefäße wirken als die Ergotamine, die jedoch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter keinen Umständen gegeben werden dürfen.

Die Kopfschmerzen können nach Ende der pharmakologischen Wirkung erneut auftreten, was zum einen in dem Migränegenerator zum anderen in der kürzeren Halbwertszeit im Vergleich zu Ergotaminen und Acetylsalicylsäure (ASS), begründet liegt. Dieses Phänomen lässt sich bei 50% der Patienten nach subcutaner Gabe und bei 40% nach oraler Gabe von Sumatriptan nachweisen. Die Gabe während der Aura ist unwirksam und verhindert nicht das Auftreten des Kopfschmerzes. Sowohl die Mutterkornalkaloide als auch die Triptane sind bei der Migräne mit prolongierter Aura, bei der Basilarismigräne und beim migränösen Infarkt kontraindiziert. Für den Notfall steht die wasserlösliche Lysin-Acetylsalicylsäure zur Verfügung.

Nichtmedikamentös können weiterhin die Anwendung von Eisbeuteln, das Aufsuchen von dunklen und ruhigen Räumen und der Versuch zu schlafen, hilfreich sein.

1.3 Akute Sinusitis

Die akute Sinusitis entsteht fortgeleitet über die Ostien aus einer akuten Rhinitis. Zu den Auslösern gehören neben der Schleimhautdisposition, die Verschwellung der Ausführungsgänge, das Eindringen von Wasser beim Schwimmen, die Virulenz der Erreger und eine allgemeine Abwehrschwäche. Eine eher seltene Ursache ist der odontogene Ursprung. Pathologisch gesehen handelt es sich um eine ödematöse Schleimhautschwellung mit anfangs schleimiger, später bei bakterieller Infektion eitriger Absonderung. Am häufigsten sind die Siebbeinzellen und die Kieferhöhle, seltener die Stirnhöhle und sehr selten die Keilbeinhöhle betroffen. Je nach Lokalisation zeigt sich eine unterschiedliche Schmerztopographie.

Bei einer Sinusitis frontalis liegt der Schmerzhöhepunkt im V1-Bereich (Nervus supraorbitalis), bei einer Sinusitis maxillaris oder Sinusitis ethmoidalis im V2-Bereich (Nervus infraorbitalis) und bei einer Sinusitis sphenoidalis im Hinterkopfbereich. Charakteristisch ist ein dumpf-klopfender, sich beim Bücken und Pressen verstärkender Schmerz. Meist handelt es sich um ein, wie bei der Migräne, einseitig topographisches Krankheitsbild, was aber auch beidseitig oder sogar mit Beteiligung mehrerer Nasennebenhöhlen auftreten kann. Jedoch aufgrund des hauptsächlich einseitig auftretenden Krankheitsbildes kann vor allem die akute Sinusitis frontalis gut mit der Schmerzsymptomatik der Migräne verglichen werden. Auf der anderen Seite ist die akute Sinusitis ein gutes Beispiel für die Pathophysiologie des peripheren trigeminalen Schmerzes, der sich damit sehr gut mit dem zentralen trigeminalen Schmerz der Migräne vergleichen lässt.

1.3.1 Peripherer trigeminaler Schmerz bei der akuten Sinusitis frontalis

Die Schmerzen der Nasennebenhöhlen sind durch die Reizung der trigeminalen Nozizeptoren verursacht. Aufgrund dessen können diese Entzündungen als Modell des peripheren

Schmerzes angesehen werden. Die Entzündung der Nasennebenhöhlen wird einerseits je nach der anatomischen Lokalisation, andererseits in akut und chronisch eingeteilt. Unterschieden werden die Kieferhöhle (Sinus maxillaris), die Siebbeinzellen (Sinus ethmoidalis), die Stirnhöhle (Sinus frontalis) und die Keilbeinhöhle (Sinus sphenoidalis). Durch die Ausführungsgänge stehen die Nebenhöhlen mit der Nasenhaupthöhle in Verbindung und haben eine topographische Beziehung zur Orbita beziehungsweise zum Nervus opticus. Außer durch eine virale oder eine bakterielle Entzündung kann der Nebenhöhlenschmerz auch durch einen Unterdruck auftreten, falls der Ausführungsgang durch eine Erhöhung des Außendrucks, zum Beispiel beim Tauchen oder beim Sturzflug (Barotrauma) oder aber auch durch eine entzündliche Schwellung verschlossen ist und die Luft aus den Nebenhöhlen resorbiert wird.

1.3.2 Therapie der akuten Sinusitis

Die Therapie besteht vor allem in der Gabe von abschwellenden Nasentropfen, um den Sekretabfluß aus den Nasennebenhöhlen zu ermöglichen. In schwerwiegenden Fällen kann auch eine hohe Einlage mittels einer mit abschwellenden Nasentropfen getränkten Watte, die unter die mittlere Nasenmuschel, gelegt wird, durchgeführt werden. Die Anwendung von trockener oder feuchter Wärme (Rotlichtlampe oder Kamillendampfbad) dient der Verbesserung der Durchblutung und schnelleren Abheilung der Entzündung. Nach Erhalt des Antibiotogramms sollten Antibiotika sowie zusätzlich auch noch Mukolytika und Analgetika gegeben werden. In der Regel sollte die akute Nasennebenhöhlenentzündung nach ein bis zwei Wochen ausgeheilt sein, falls nicht, können Punktionen und Spülungen sowie Füllungen der Nebenhöhlen mit einem wässrigen Antibiotikum notwendig werden.

1.4 Hirnstammreflexe

1.4.1 Definition

Zu den Hirnstammreflexen zählt man diejenigen Reflexe, die im Hirnstamm verschaltet werden und die bei einer peripheren Schädigung der jeweiligen Hirnnerven die bestmögliche Aussagekraft in Untersuchungsstudien ergeben können. Sie werden zur Aufdeckung struktureller Läsionen des afferenten Nervus trigeminus, des efferenten Nervus facialis und auch im Bereich des Hirnstammes eingesetzt. Ein wichtiger Vorteil der Reflexuntersuchungen ist die beliebige Wiederholbarkeit, so dass sie ein ideales Maß für Verlaufskontrollen abgeben. In den letzten Jahren wurden die Anwendungsbereiche erweitert und die diagnostische und lokalisatorische Aussagekraft präzisiert. Als besonders nützlich erweist sich die Hirnstammdiagnostik, wenn verschiedene Reflexe kombiniert angewendet werden können. Generell werden die Hirnstammreflexe in der Form von zwei prinzipiellen Antworttypen ausgedrückt. Zum einen in der positiven Excitation und zum Anderen in der negativen Inhibition. Beide helfen dabei, die genaue Topographie einer möglichen Hirnstammläsion oder einer vorübergehenden Funktionsstörung einiger Hirnstammstrukturen, zu lokalisieren. Die neuronalen Strukturen, über welche die Hirnstammreflexe laufen, sind weitgehend bekannt, daher ist man sehr gut dazu in der Lage den jeweiligen Läsionsort zu lokalisieren. Mit den modernen bildgebenden Verfahren wie PET oder fMRI gelingt der Nachweis der Aktivierung zentraler Hirnstrukturen über eine Zunahme des lokalen Metabolismus oder des lokalen Blutflusses. Dies kann aber dazu führen, dass eine rein funktionelle Aktivierung ohne signifikante Metabolismus- und Blutflußzunahme dem Nachweis in diesen Verfahren entgehen kann. Diese Aktivierungen können mittels elektrophysiologischer Messverfahren erfaßt werden. Tierexperimentell wird hierfür die neuronale Aktivität direkt vom Nucleus caudalis nervi trigemini abgeleitet, da dies beim Menschen jedoch nicht möglich ist, eignet sich hierzu die Untersuchung der polysynaptisch über den Nucleus caudalis nervi trigemini verschalteten R2-Komponente des Blinkreflexes. Allgemein gilt, dass der Nervus trigeminus die größte periphere Beschreibung und die größte zentrale Hirnstammrepräsentation hat. Dies sind unter anderem die Gründe dafür, dass die

trigemino-facialen und trigemino-trigeminalen Reflexe bei weitem die zwei wichtigsten Reflexgruppen klinischer Untersuchungen darstellen.

1.4.2 Die verschiedenen Hirnstammreflexe

Zu den Hirnstammreflexen zählt man den Masseterreflex, den Masseter-Inhibitory-Reflex, den Stapediusreflex, den extrafazial ausgelösten Fazialisreflex, den trigemino-zervikalen Reflex und den Blinkreflex.

1. Masseterreflex: Dabei handelt es sich um einen monosynaptischen Dehnungsreflex, der durch einen Schlag auf den Unterkieferast ausgelöst wird und durch die Auslösungsart (Schlag auf die Kinnschuppe) und Anatomie (Ansatz der Kaumuskeln rechts und links am Unterkiefer) bilateral auftritt. Dieser ist klinisch nur dann gut zu erkennen, wenn er gesteigert ist. Der Reflexbogen besteht afferent aus dem Nervus masticatorius zum Ganglion Gasseri und weiter zum Pons, Tractus mesencephalicus trigemini. Die monosynaptische Umschaltung erfolgt im motorischen Trigeminskern im mittleren Ponsdrittel. Die Efferenz wird vom Nervus masticatorius und dem Musculus masseter gebildet und die Latenz liegt bei sieben bis neun Millisekunden. Sein diagnostischer Wert liegt darin, dass er den Blinkreflex insoweit ergänzen kann, dass sie zwar pontin die selbe Afferenz aber eine unterschiedliche periphere Afferenz und eine unterschiedliche Efferenz, benutzen. Großes Gewicht erlangt er in der Aufdeckung klinisch stummer vaskulärer und entzündlicher Läsion im Mesencephalon und im Nachweis einer intraaxialen Schädigung als Ursache einer Okulomotoriusparese [50] und einer Schwindelsymptomatik wie bei der Vestibularisneuropathie [49].

2. Masseter-Inhibitory-Reflex: Dieser Reflex besteht in einer reizinduzierten Hemmung einer willkürlich aufrechterhaltenen Aktivierung des Musculus masseter oder Musculus temporalis, wobei die Reaktion klinisch nicht erkennbar ist. Die Antwort besteht aus zwei Anteilen, einer frühen und einer späten Latenz. Der frühe Anteil entspricht einer Latenz

von 10-15ms und wird über nozizeptive und nicht nozizeptive Fasern vermittelt. Die Afferenz läuft über den sensiblen Anteil des Trigeminus bevorzugt vom Nervus mentalis und Nervus infraorbitalis, die zentrale Verschaltung findet im mittleren Ponsdrittel statt und die Efferenz verläuft über den Nervus mastocatorius zu den Kaumuskeln. Der späte Anteil beginnt mit einer Latenz von 40-55ms und wird über nozizeptive Fasern vermittelt. Durch die polysynaptische Verschaltung tritt er sehr instabil auf und habituier regelmäßig bei einer zwei bis vier Herz Reizung. Die Afferenz und Efferenz entspricht der ersten Antwort. Die zentrale Verschaltung verläuft bis hinunter in den mittleren medullären Bereich [80]. Der Masseter-Inhibitory-Reflex scheint sich zur Lokalisation von medullären Prozessen zu eignen. Bei peripheren Schädigungen ist er in der Frage der Afferenz oder Efferenz dem Masseterreflex gleichzusetzen. Eine Hemmung in der Kaumuskulatur lässt sich auch durch eine Reizung des Nervus medianus am Handgelenk oder Reizung des Plexus brachialis auslösen [79]. Diese Auslösevariante eignet sich möglicherweise für die Erfassung hoch zervikaler Läsionen.

3. Stapediusreflex: Er wird in der Neurologie selten verwendet und zeigt prinzipiell dem Blinkreflex analoge Befunde bei zentralen und peripheren Schädigungen.
4. Extrafazial ausgelöste Fazialisreflexe: Dazu zählt der Palmomentalexreflex, der nicht gut zwischen pathologisch und gesund differenzieren kann.
5. Trigemino-zervikale Reflexe: durch eine elektrische Einzelreizung des Nervus infraorbitalis kommt es zu einer bilateralen synchronen Antwort des Musculus sternocleidomastoideus [16] oder der Nackenmuskulatur [30]. Läsionen der Medulla oblongata können zu Ausfall, Latenzverlängerung oder Amplitudenverminderung der Reflexantworten führen. Eine Bewertung der klinischen Aussagekraft steht noch aus.

1.4.3 Blinkreflex

Der Blinkreflex ist ein Hirnstammreflex mit dem afferenten Schenkel über den Nervus trigeminus und dem efferenten Schenkel über den Nervus facialis. Es handelt sich um einen Schutzreflex, der als generelles Phänomen bei Säugetieren vorkommt und durch die Reizung der Kornea und die elektrische Stimulation aller Äste des Nervus trigeminus ausgelöst werden kann und zu einem Augenschluss führt. Bei den Menschen und Primaten, sowie bei den meisten Tieren, findet der Augenschluss bilateral statt, während es bei Tieren, deren Augen sehr weit lateral lokalisiert sind, zu einem unilateralen Auftreten kommt. Thomas Willis (1621-1672) war der Erste, der diese automatische, nicht beeinflussbare Augenlid-Aktion als einen typischen Reflex beschrieb [31]. Einige der elektrophysiologischen Aspekte wurden bereits vor 100 Jahren diskutiert, aber erst seit den letzten 50 Jahren werden Studien diesbezüglich veröffentlicht. Typischerweise wird der Blinkreflex durch die elektrische Stimulation des Nervus supraorbitalis (VI des Nervus trigeminus) ausgelöst und vermittelt über den afferenten Schenkel nozizeptive (über A-delta-Fasern) zum größten Teil jedoch nicht nozizeptive Signale (über A-beta-Fasern). Im Allgemeinen kann der Blinkreflex auch durch die Stimulation von VII (Nervus infraorbitalis des Nervus trigeminus) und VIII (Nervus mentalis des Nervus trigeminus) ausgelöst werden, wobei sich dieses Auslöseverfahren in der Praxis nicht durchgesetzt hat, da hierbei nicht alle drei Komponenten, wie sie bei der Stimulation des Nervus supraorbitalis auftreten, ausgelöst werden. Die R1-Komponente wird selten bei der V II-Stimulation und nie bei der V III-Stimulation gefunden. Auch bei einer intrakraniellen V II-Stimulation fehlt die R1-Komponente in 25 % der Fälle [11]. Die bilaterale R2-Antwort tritt sowohl bei der V II- als auch bei der V III-Stimulation auf, benötigt jedoch im Vergleich zur V I-Stimulation, eine höhere Intensität, um stabile Antworten zu ergeben. Weiterhin zeigen sich besonders für die V III-Stimulation längere Antwortlatenzen.

Der elektrisch ausgelöste Blinkreflex ist ein Reflex, der von der Funktion des Musculus orbicularis oculi abhängt und unter normalen Untersuchungsbedingungen der einzige Muskel ist, der die üblichen drei Komponenten des Blinkreflexes zeigt.

Unterschieden werden die R1-, R2- sowie die R3-Antwort, die mittlerweile ein immer größer werdendes Interesse erweckt. Für diese drei Antworten gelten die folgenden Fakten:

- R1-Antwort: Hierbei handelt es sich um die frühe Komponente mit einem auf die Stimulusseite bezogenen ipsilateralen Auftreten und einer stabilen Latenz von 11ms. Ein bilaterales Auftreten kann nur bei einem freiwilligen Augenschluss oder einer Konditionierung mittels Stimulation peripherer Nerven, auftreten.
- R2-Antwort: Dies ist die späte Komponente mit einem bilateralen Auftreten. Dabei unterscheidet man die R2i: ipsilaterale und die R2c: contralaterale Antwort mit einer relativ variablen Latenz von 33ms. Sie ist für den Augenschluss verantwortlich.
- R3-Antwort: Sehr späte Komponente mit bilateralem Auftreten und einer Latenz von 84 ms.

Die Ableitung dieser drei Komponenten ist in der Abbildung 1 zu erkennen.

1.4.3.1 Verschaltungswege der verschiedenen Blinkreflex-Komponenten

Im Hirnstamm erfolgt die Umschaltung der verschiedenen Komponenten des Blinkreflexes zum Fazialiskern über unterschiedliche Kerne des Nervus trigeminus. Der nicht nozizeptive Input der tief gelegenen A-beta-Fasern wird oligosynaptisch vom Nucleus principalis sensorii nervi trigemini zum Nucleus nervi facialis verschaltet und erzeugt die ipsilaterale R1-Komponente. In früher durchgeführten Studien konnte diese oligosynaptische Verschaltung durch eine Blockierung eines der Supraorbitalnerven gezeigt werden, indem bei beidseitiger Stimulierung die R1-Komponente auf der kontralateralen Seite erhalten blieb, auf der ipsilateralen Seite hingegen ausfiel. Zusätzlich erreicht der A-beta-Input den Nucleus caudalis nervi trigemini, von dem aus polysynaptisch über den Nucleus nervi facialis beidseits die R2-Komponente gebildet wird. Eine nozizeptive Subkomponente der R2-Antwort wird durch den

nozizeptiven A-delta-Input, der ausschließlich im Nuclues caudalis nervi trigemini verschaltet wird, erzeugt.

In dem menschlichen Blinkreflex wurde ebenfalls eine dritte Komponente gefunden, die der R2-Antwort folgt und erstmals von Penders und Delwaide beschrieben wurde. Damals nahm man an, dass es sich um ein sporadisches, irreguläres Auftreten bevorzugt bei jungen Menschen handeln würde. Erst Rossi et al und vor allem Ellrich und Hopf konnten im Jahre 1996 das systematische Auftreten der R3-Komponente bei der Verwendung hoher elektrischer Intensitäten, beweisen. Die R3-Antwort tritt bilateral auf und kann auch neben der Stimulation des Nervus supraorbitalis durch eine Stimulation des Nervus infraorbitalis und Nervus mentalis sehr gut ausgelöst werden. Der genaue Verschaltungsweg ist bislang noch nicht bekannt, man nimmt aber den selben zentralen oder auch peripheren Verschaltungsweg wie bei der R2-Komponente an, da bei Hirnstammläsionen beide Komponenten parallel verändert sind [25]. Hierzu kann der Reflexbogen des Blinkreflexes in der Abbildung 2 hinzugezogen werden. Esteban et al. konnten in weiteren Studien ebenfalls das systematische Auftreten bereits bei niedrigeren Intensitäten nachweisen, genauso konnte ein direktes Verhältnis zwischen Intensitätsstärke und Größe der R3-Komponente gezeigt werden [31].

Wurde in älteren Studien angenommen, dass der Anstieg der R3-Antwort während einer akuten Migräneattacke typisch für eine zentrale nozizeptive trigeminale Sensibilisierung sei, so konnte nun gezeigt werden, dass die R3-Komponente eher ein Analogon der anfänglichen Schreckreaktion zu sein scheint und durch viele verschiedene, nicht-schmerzspezifische Stimulus-Parameter ausgelöst werden kann.

Da es jedoch vor allem unter pathologischen Bedingungen zu einer schwierigen Unterscheidung der R2- und der R3-Komponente kommen kann, erschwert die Kenntnis der R3-Antwort die Analyse des Blinkreflexes.

Unter verschiedenen Bedingungen konnte die Stabilität der R1-Komponente des Blinkreflexes, aufgrund ihrer oligosynaptischen Verschaltung, gegenüber verschiedenen Einflüssen nachgewiesen werden.

Dagegen wird die R2-Komponente, aufgrund ihres polysynaptischen Ursprunges, durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst. Hierzu zählt zum Beispiel die deszendierende dopaminerge Kontrolle der Basalganglien. So findet man bei Parkinson-Patienten eine Zunahme der

Amplituden und Verkürzung der Latenzen der R2-Antworten sowie eine aufgehobene Habituation. Umgekehrt zeigen sich bei der Huntington'schen Krankheit reduzierte Amplituden und verzögerte R2-Latenzen.

Des Weiteren kann die Ausprägung der R2-Komponente auch durch verschiedene Pharmaka beeinflusst werden. Cruccu et al bewiesen in dem Zeitraum von 1991 bis 1997 die inhibitorische Wirkung der Opiate auf die R2-Komponente über eine Hemmung transsynaptischer Übertragungen in der Formatio reticularis [12]. Allerdings muss betont werden, dass die Sensitivität des normalen Blinkreflexes gegenüber verschiedener Pharmaka aufgrund des gemischten (nozizeptiv / überwiegend nicht nozizeptiv) afferenten Inputs eingeschränkt ist, was unter anderem daran liegt, dass bei der herkömmlichen-standardisierten Auslösung sowohl nozizeptive (A-delta) als auch nicht nozizeptive (A-beta) Fasern rekrutiert wurden. Dadurch wurde die Spezifität des Blinkreflexes für Veränderungen der trigeminalen Schmerzverarbeitung limitiert.

Der diagnostische Wert des Blinkreflexes liegt in der Aufdeckung von Läsionen im peripheren Abschnitt der beteiligten Nerven (Nervus trigeminus und Nervus facialis) sowie von intraaxialen pontinen (R1) und ponto-medullären (R2) Läsionen. Der lokalisatorische Wert bezieht sich besonders auf die R1-Komponente mit ihrem kurzen pontinen Verschaltungsweg.

In Bezug auf die Prognose einer peripheren Fazialisparese ist der Blinkreflex weniger verlässlich. Allgemein werden periphere, intraaxiale Läsionen und Störungen im Interneuronenpool unterschieden.

Die peripheren Läsionen lassen sich wiederum in Störungen der Afferenz und der Efferenz einteilen:

- Störungen der Afferenz: führen zu einem Verlust der ipsi- und kontralateralen Antwort bei Reizung der betroffenen Seite. Entsprechend kann es bei verschiedenen Krankheitsbildern, wie zum Beispiel der symptomatischen Trigeminalneuralgie, Tolosa-Hunt-Syndrom, atypischem Gesichtsschmerz, unklaren Sensibilitätsstörungen im Gesicht,

behaupteten sensiblen Störungen nach Zahnextraktion und Hirnnervenneuropathien zu Störungen kommen.

- Störungen der Efferenz: führen, wie beim Möbius-Syndrom, zu einem Verlust aller Antworten auf der Läsionsseite bei Reizung der betroffenen und der gesunden Seite.
- Intraaxiale Läsionen: als Beispiel dient das Wallenberg-Syndrom, hier zeigt die R1-Komponente normale Parameter, die R2i und R2c sind bei Reizung auf der betroffenen Seite ausgefallen oder verzögert. Wenn der Prozess über die Mittellinie reicht, kann die R2-Komponente auch bei Reizung der gesunden Seite verändert sein.
- Störungen im Interneuronenpool: Substantia nigra Neurone hemmen Neurone des Colliculus superior, die wiederum Neurone des Nucleus raphe magnus tonisch erregen. Letztere schließlich hemmen spinale Trigeminusneurone, die im Rahmen des Reflexgeschehens aktiv sind. Viele toxische und medikamentöse Effekte beruhen auf einer Beeinflussung der Interneuronenaktivität.

1.4.4 Neuronale Fasern

Die Nervenfasern sind aus Achszylinder und Nervenscheide bestehende, bis zu ein Meter lange Fortsätze der Nervenzellen, die der Erregungsleitung dienen. Nach dem Aufbau der Nervenscheide unterscheidet man markhaltige und marklose Nervenfasern und abhängig von Dicke und Leitungsgeschwindigkeit werden Nervenfasern in Typ A (dick, schnell) B und C (dünn, langsam) unterteilt.

Diese drei Hauptfasergruppen haben folgende Eigenschaften:

A-Fasern:

Faserdurchmesser: 3-20µm

1. **A-alpha:** Leitungsgeschwindigkeit: 80-120 m/s
Funktion: motorische Impulse, afferente Impulse von
Muskelspindeln und Sehnenorganen

2. **A-beta:** Leitungsgeschwindigkeit: 60 m/s
Funktion: Berührungsimpulse der Haut

3. **A-gamma:** Leitungsgeschwindigkeit: 40 m/s
Funktion: efferente Impulse zu den kontraktile Abschnitten der
intrafusalen Muskelfasern

4. **A-delta-Fasern** Leitungsgeschwindigkeit: 20 m/s
Funktion: Impulse von Mechanorezeptoren, Kalt-, Warm- und
Schmerzrezeptoren der Haut (rasche Schmerzfasern)

B-Fasern:

Faserdurchmesser: 1-3µm

Leitungsgeschwindigkeit: 10 m/s

Funktion: präganglionäre Fasern

C-Fasern:

Faserdurchmesser: 1µm (marklos)

Leitungsgeschwindigkeit: 1 m/s

Funktion: postganglionäre vegetative Fasern und afferente Fasern des Grenzstranges, Impulse von Mechano-, Kalt- und Warmrezeptoren

2 Material und Methode

2.1 Der Schmerzspezifische Blinkreflex (nBR)

In der Universitätsklinik Essen wurde eine neue planare bikonzentrische Oberflächenelektrode entwickelt, die wegen ihres konzentrischen Designs und des niedrigen Kathoden-Anoden-Abstandes, ein elektrisches Feld mit hoher Stromdichte erzeugen kann. Dadurch werden bereits mit niedrigen Stromstärken oberflächlich gelegene nozizeptive A-delta-Fasern depolarisiert, ohne die tiefer gelegenen A-beta-Fasern mitzuerregen. Somit ist die R2-Komponente des Blinkreflexes selektiv für die trigeminale Nozizeption, da die A-delta-Fasern die nozizeptive Subkomponente der R2-Antwort liefern.

Die Erhöhung der Schmerzspezifität des Blinkreflexes ist für weitere Untersuchungen bezüglich Veränderungen der trigeminalen Nozizeption bei verschiedenen Kopfschmerzformen und auch bei der Untersuchung der zentralen antinozizeptiven Wirkung verschiedener Analgetika von Bedeutung. Daher wurden im Vorfeld verschiedene Methoden benutzt, um eine nozizeptive R2-Antwort zu erhalten. Da zum Beispiel die Kornea fast ausschließlich durch Schmerzfasern versorgt wird, setzten Cruccu et al. 1997 eine mechanische und eine elektrische Stimulationen der Kornea ein. Es zeigte sich, dass der Cornealreflex sensibler als der Blinkreflex auf die Wirkung der zentralwirksamen Analgetika ansprach. Sowohl für Opiate als auch für die Acetylsalicylsäure und Piroxicam konnte ein inhibierender Effekt auf die R2-Antwort gezeigt werden [12].

Es wurde jedoch festgestellt, dass die elektrische Reizung der Kornea invasiv, für den Probanden belastend und aufwendig war, sodass sich dieses Testverfahren für Routineuntersuchungen neuer Analgetika nicht durchsetzen konnte. Ein weiteres Testverfahren lieferten die von Bromm et al. 1984 verwendeten intrakutanen Elektroden, die selektiv mit geringen Reizstärken kutane Schmerzfasern rekrutieren konnten [5]. Ein Nachteil

dieses Verfahrens bestand jedoch in der limitierten Anwendungsmöglichkeit, da die intrakutane Elektrodenapplikation nicht im Bereich des Gesichtes eingesetzt werden konnte. 1997 wagten Ellrich et al. den Einsatz eines Impulslasers, der mittels thermischer Reize nur die A-delta Fasern stimulieren konnte und somit isolierte R2-Antworten produzierte [26]. Auch dieses Verfahren konnte sich für die Routineuntersuchungen nicht etablieren, da die Laserstimulation auf der einen Seite zu teuer und aufwendig ist und somit nur wenigen Laboren zur Verfügung steht, und auf der anderen Seite zur Erschwerung der Interpretationsfähigkeit pharmakologischer Wirkmechanismen, infolge von Latenzverzögerungen durch die zusätzlichen Transduktionsprozesse der Hitze, führt.

Auf einem für den Patienten wenig belastenden Weg, der zudem im Vergleich zu den anderen Methoden mit sehr geringen Kosten einhergeht, ist es nun mittels der konzentrischen Elektrode möglich die nozizeptive R2-Antwort beliebig oft auszulösen. Es steht damit ein Messverfahren für die Routineuntersuchungen in der pharmakologischen Industrie und auch in der Ergründung verschiedener Kopfschmerzarten zur Verfügung.

In diesem Zusammenhang spricht man von dem nozizeptiven Blinkreflex (nBR).

- Einfluss einer Oberflächenanästhesie auf den nBR: Zur Charakterisierung des nozizeptiven Blinkreflexes untersuchten Kaube et al. im Jahre 2000 das Verhalten des standardisierten und des nozizeptiven Blinkreflexes unter dem Einfluss einer Oberflächenanästhesie mittels Lidocain an zehn gesunden Probanden. Die Oberflächenanästhesie führte zu einer 80-90 prozentigen Hemmung der ipsi- und kontralateralen R2-Antwort des nozizeptiven- und nur zur ca. 20 prozentigen Hemmung der R2-Antwort des normalen Blinkreflexes. Die R1-Antworten bezüglich der „Area under the curve“ und die Latenzen waren unverändert.
- Pharmakologische Modulation des nBR: 1999 untersuchten Kaube et al. die Wirkung von Opiaten und Acetylsalicylsäure auf den normalen und den nozizeptiven Blinkreflex an fünf gesunden Probanden. Opiate führten zu einer 90 prozentigen Hemmung der R2-Antwort des nBR und zu einer 35 prozentigen Hemmung der R2-Antwort des normalen BR. Die Acetylsalicylsäure führte bei dem nBR zu einer 75

prozentigen Reduktion der „area under the curve“ der R2-Antwort; bei dem normalen Blinkreflex konnte hingegen kein Effekt auf die R1- oder R2-Komponente ermittelt werden.

- Habituation des nBR: Dabei handelt es sich um einen wichtigen Störfaktor bei Untersuchungen mit vielen Messwiederholungen. In Studien konnte gezeigt werden, dass sich durch variable Interstimulusintervalle von 12-18 Sekunden und durch Blockintervalle von sieben Minuten die Habituation bei acht Messwiederholungen auf ungefähr 30 Prozent reduzieren ließ.

2.2 Studiendesign

2.2.1 Fragestellung

Die Blinkreflexableitungen bei der Migräne werden schon seit ca. 50 Jahren erwähnt und es wurden immer wieder widersprüchliche Ergebnisse genannt.

Daher wollten wir nun eine neue, für die nozizeptive Schmerzverarbeitung spezifische Ableitung, benutzen und erhofften uns eine Unterscheidung, Genauigkeit und Beständigkeit dieses Ableitungsverfahrens im Vergleich zur Standard-Blinkreflex-Ableitung. Dazu wurde eine neu entwickelte konzentrische Elektrode verwendet, die nur die nozizeptiven Fasern, ohne Beteiligung der nicht-schmerzspezifischen Fasern, erregt.

Die Veränderungen der Blinkreflex-Komponenten bei der Migräne, führten uns zu der zweiten Fragestellung. Die Verschaltungswege der R1-, R2- und weitestgehend auch der R3-Komponente des Blinkreflexes über die trigeminalen Kerne zum Nucleus facialis sind bekannt. Daher kann die jeweilige Veränderung der einzelnen Komponenten erklärt werden.

Kommt es aber auch bei bekanntermaßen peripherem Ursprung des Schmerzes auch zu dieser Fazilitierung der Neurone im spinalen trigeminalen Nucleus oder ist diese für den zentralen Migränekopfschmerz spezifisch? Hierzu passte nun der Vergleich der Migräne mit der Sinusitis, die durch die Reizung der peripheren trigeminalen Nozizeptoren entsteht.

2.2.2 Durchführung

Als erstes untersuchten wir, nach Genehmigung der Ethik-Kommission und nach der jeweiligen Zustimmung der Patienten, 17 Patienten mit Migräne, deren Kriterien denen der internationalen Headache Society entsprechen, innerhalb der ersten acht Stunden nach Beginn der Kopfschmerzen. Wir führten die Messungen während der akuten Attacke, kurz vor und zwei Stunden nach medikamentöser Behandlung mit 1g Acetylsalicylsäure intravenös oder 5mg Zolmitriptan per os, sowie im schmerzfreien Intervall, durch. Zum weiteren Vergleich wurden die Messungen einmal mit der standardisierten Blinkreflexableitung und zum anderen mittels der konzentrischen Elektrode zum Erhalt des nBR durchgeführt.

Zur Klärung des zentralen oder des peripheren Ursprungs der trigeminalen Nozizeption beschäftigten wir uns in dem darauf folgenden zweiten Projektteil, wieder nach Genehmigung der Ethik-Kommission und der Zustimmung der jeweiligen Patienten, mit jeweils 14 Patienten mit einer streng einseitigen Migräne und 14 Patienten mit einer einseitigen akuten Sinusitis frontalis.

Die Diagnose der Migräne wurde durch einen Neurologen gesichert. Symptomatische Ursachen wurden mittels einer unauffälligen neurologischen Untersuchung, sowie gegebenenfalls mittels einer Computertomographie (CT) oder mittels einer Magnetresonanztomographie (MRT), ausgeschlossen.

Die Migränepatienten mit strikt einseitigem Kopfschmerz wurden sowohl innerhalb der ersten acht Stunden nach Ausbruch der Migräneattacke als auch interiktal, das heißt zwischen den Attacken, untersucht. Keiner von ihnen erhielt in dieser Untersuchung eine akute oder präventive Medikation.

Die Patienten mit einer einseitigen Sinusitis frontalis und streng einseitigem Kopfschmerz wurden während der Kopfschmerzphase und nach der erfolgreichen Antibiotikabehandlung untersucht. Die Diagnose einer Sinusitis wurde dabei von einem Hals-Nasen-Ohren-Arzt durch die jeweilige Klinik, sowie durch ein Röntgenbild oder eine Computertomographie des paranasalen Höhlensystems, gestellt. Auch in dieser Gruppe erhielt keiner der Patienten irgendeine analgetische Medikation 24 Stunden vor den nBR-Aufzeichnungen. Siehe dazu Tabelle 1.

2.3 Elektrophysiologische Stimulationen und Aufzeichnungskonfigurationen

In der ersten Untersuchung leiteten wir die Migränepatienten zum einen standardisiert und zum anderen mit der konzentrischen Elektrode ab.

In der zweiten Untersuchung wurde der nBR mittels der konzentrischen Elektrode sowohl bei Migränepatienten als auch bei Patienten mit einer akuten Sinusitis abgeleitet.

2.4 Stimulus-Parameter

In beiden Untersuchungen benutzten wir monopolare square-wave-Pulse (in der ersten einen square-wave-Puls, in der zweiten sechs square-wave-Pulse) mit einer jeweiligen Dauer von 0,3 Millisekunden und einem pseudorandomisierten Interstimulus-Interval von 15-17 Sekunden. Die Stimulationsintensität berechneten wir durch Multiplikation der individuellen Schmerzschwelle mit dem Faktor 1,5. Die individuelle Schmerzschwelle eines jeden Patienten wurde ihrerseits durch die zweifache Messwiederholung einer auf- und einer absteigenden Sequenz ermittelt. In diesen Sequenzen wurden im Abstand von 0,1mA Erhöhungen, beziehungsweise in der absteigenden Sequenz Erniedrigungen der Stimulationen im Intensitätsbereich von 0,2 bis 2mA durchgeführt und die jeweilige Schmerzempfindung des Patienten anhand der visuellen Analogskala für jede Intensitätsetappe notiert. Die

Stimulationsintensität der konzentrischen Elektrode lag bei dem 1,5 fachen der individuellen Schmerzreizschwelle (0,6-1,6mA), die der standardisierten Elektrode lag bei 10-15 mA.

2.5 Ableitungen

Bei der Ableitung des Blinkreflexes handelt es sich um eine elektrophysiologische Routineuntersuchung.

Die Stimulation erfolgte oberhalb des Austrittspunktes des Nervus supraorbitalis mit einer konzentrischen bipolaren Oberflächenelektrode in beiden Studien sowie zusätzlich mittels der standardisierten Elektrode in der ersten Studie (Stimulator DIGITIMER Constant Current DS7A, Bandbreite 1 Hz-1kHz, Stichprobenerhebungsrate 2,5 kHz, Bereichlänge 300ms; 1401plus, Signal, Cambridge Electronic Design, UK).

Die Oberflächen-Elektromyographie (EMG) des Musculus orbicularis oculi wurde beidseits mittels vier Klebeelektroden infraorbital und am Nasenrücken abgeleitet (siehe Abbildung 5). Die Verstärkung der EMG-Signale erfolgte mit dem EMG/EP-Verstärker Mystro-medelec MS25 mit einer Bandbreite von 0,1-1000 Hz.

Zur Digitalisierung lag die Abtastfrequenz bei 2,5kHz und die Messdurchgangslänge bei 150ms (1401plus, Signal; Cambridge Electronic Design, UK).

2.6 Analyse

In der ersten Untersuchung wurde jeweils die erste von insgesamt fünf Messungen eines Messblockes zur Vermeidung einer Kontamination mit der R3-Komponente zur weiteren Analyse verworfen.

In der zweiten Untersuchung wurden insgesamt sechs Messdurchgänge durchgeführt, von denen der erste, wegen der verstärkten Ausprägung der Komponenten durch den Schreckmoment, vor der Analyse verworfen wurde.

Die EMG-Signale wurden mit dem Software-Program Matlab 5.0, Mathworks, gleichgerichtet. Dann erfolgt eine PC basierende offline Analyse der Latenzen sowie der „area under the curve“ der R1 und R2-Komponente mittels Matlab 5,3 (Math Works, Natick und MA).

Die Mittelwerte der Beginnlatenzen wurden von jedem Block der Versuchseinheiten errechnet. Die Fläche unter der Kurve (AUC) der R2-Antworten wurde zwischen 27 und 87 msec. berechnet.

2.6.1 Statistische Analyse

Bei beiden Untersuchungsschritten wurde für die AUC und die Latenz-Analyse die zweifaktorielle multivariable Analyse der Unterschiede (MANOVA) für die wiederholten Messungen verwendet.

In der ersten Untersuchung waren die Faktoren Medikamente (intravenöse Gabe von Acetylsalicylsäure, perorale Gabe von Zolmitriptan), die Zeit (Basis, akute Attacke, nach Behandlung), Seite der Stimulation (Kopfschmerzseite, Nicht-Kopfschmerzseite), Elektrodentyp (Normalelektrode, konzentrische Elektrode) und die Aufzeichnungsseite (ipsi- und contralateral) von Bedeutung.

In der zweiten Untersuchung waren es die Diagnose (Migräne und Sinusitis), die Zeit (Kopfschmerz, Schmerzfreiheit) und die Stimulationsseite (Kopfschmerzseite, Nicht-Kopfschmerzseite).

Korrekturen der Faktoren Zeit und Stimulationsseite wurden, wenn sie nötig waren, angewandt (Greenhouse-Geisser).

In der ersten Untersuchung wurde aufgrund der Heterogenität der unbearbeiteten AUC die Daten als Prozentabweichungen der Basiswerte normalisiert, wobei es zu einer Reduktion des Zeitfaktors auf zwei Level (akut und nach Behandlung) kam.

Der Test der geringsten signifikanten Unterschiede, MANOVA und der t-Test wurden für post-hoc Analysen der Faktoren und ihrer Interaktionen, verwendet. Insgesamt lag die Stufe der Signifikanz bei $p < 0,05$. Alle Statistiken wurden mit SPSS für Windows (Version 9.0.1) kalkuliert.

3 Ergebnisse:

3.1 Demographische und klinische Kennzeichen

Patientenpopulation des Projektteils eins

Wir untersuchten 17 Patienten (12 Frauen, fünf Männer) mit einem mittleren Alter von 40 Jahren (24-56 Jahre). Die mittlere Dauer der Migräne nach Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 20 Jahre (7-30 Jahre) und die mittlere Attackenhäufigkeit lag bei drei pro Monat (zwei bis fünf pro Monat). Alle Patienten gaben einen strikt einseitigen milden bis mittel starken Kopfschmerz (mittlere visuelle Analogskala [VAS] 7 - Spannbreite 6-9) an. Der maximal anzugebende Wert der VAS lag bei 10.

Patientenpopulation des Projektteils zwei

Migränepatienten: Wir untersuchten 14 Patienten mit Migräne (zehn Frauen, vier Männer; mittleres Alter 36 Jahre (24-56 Jahre)). Die mittlere Jahresanzahl, seit der diese Patienten an Migräne litten, betrug 23 (10-25), die mittlere Attackenfrequenz lag bei 3 (2-5) pro Monat. Alle Patienten hatten mäßige bis starke einseitige Migräne-Kopfschmerzen. Dabei lag der Mittelwert auf der visuellen Analog Skala (VAS) bei 6 (5-9). Sie wurden zwischen zwei und acht Stunden nach Beginn des Schmerzes (mittlere Zeit sechs Stunden) untersucht.

Sinusitispatienten: In dieser Gruppe untersuchten wir vierzehn Patienten, wobei es sich um acht Frauen und sechs Männer im mittleren Alter von 35,5 Jahren (zwischen 20 und 60) handelte. Bei allen Patienten zeigte sich eine einseitige Sinusitis frontalis, wobei fünf von ihnen ebenfalls an einer zusätzlichen Sinusitis maxillaris erkrankt waren. Bei diesen Patienten lag der mittlere VAS-Wert bei 6 (zwischen 5-8).

Insgesamt ergab der Vergleich der demographischen und der klinischen Merkmale der Migräne- und der Sinusitispatienten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht und der Kopfschmerzcharakteristik.

3.2 Elektrophysiologische Ergebnisse

Die typischen Veränderungen der nBR-Antworten des ersten Projektteils, während und nach einer akuten Migräneattacke werden in Abbildung 6 gezeigt. Es handelt sich hierbei um berichtete (fünf Messungen) und gemittelte oberflächlich-elektromyographische Aufzeichnungen des Musculus orbicularis oculi ipsilateral zur Stimulationsseite. Verglichen mit dem kopfschmerzfreien Intervall (rechte Abbildung) sieht man einen deutlichen Anstieg der R2 Antwort während eines akuten Migräneanfalls (linke Abbildung) bevorzugt auf der Kopfschmerzseite. Ipsilaterale Antworten werden durch die dunkleren Balken, contralaterale Antworten durch die helleren Balken dargestellt.

Auch in dem zweiten Projektteil ergab sich für die verschiedenen Faktoren wie Medikamentenart (i.v. Acetylsalicyläure, p.o. Zolmitriptan), Zeit (Basis, akute Attacke, nach Behandlung), Stimulationsseite (Kopfschmerz-, Nicht-Kopfschmerzseite), Elektrodentyp (normale, konzentrische Elektrode) und Ableitungsseite (ipsilateral, contralateral) eine globale Signifikanz mit jeweils $p < 0,05$.

3.2.1 Blinkreflexlatenzen des Projektteils eins

Die Werte der Beginnlatenzen nach standardisierter und schmerzspezifischer Stimulation werden in der zweiten Tabelle gezeigt. Die schmerzspezifische Stimulation deckte eine Verkürzung der R2-Latenzen ($44,3 \pm 5,4\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite gegenüber $48,9 \pm 5,8\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite) während einer akuten Attacke, verglichen mit einem kopfschmerzfreien Intervall, ($49,8 \pm 5,3\text{ms}$ gegen $49,8 \pm 4,5\text{ms}$) auf.

Die medikamentöse Behandlung führte zu einem Anstieg der Einsatzlatenzen (Zolmitriptan $48,0 \pm 8,2\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite gegenüber $52,3 \pm 7,6\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite; Acetylsalicylsäure $48,0 \pm 5,0\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite gegenüber $51,2 \pm 5,6\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite) auf. Diese attackenspezifischen Veränderungen konnten für die R1- und die R2-Komponenten des Blinkreflexes nicht mit der Standard-Stimulation, welche hauptsächlich die nicht-nozizeptiven Afferenzen rekrutiert, gesehen werden. (Vergleiche dazu Tabelle zwei).

3.2.2 Die Fläche unter der Kurve (AUC)–Projektteil eins:

Die Werte der Fläche unter der Kurve der nBR und der Standard Blinkreflex Ergebnisse werden in der Abbildung 5 dargestellt. Die AUC der R2-Antworten des nBR vergrößerten sich während einer akuten Migräneattacke, bevorzugt auf der Kopfschmerzseite. Im Vergleich zum kopfschmerzfreien Intervall kam es zu einer AUC Steigerung um 680% auf der Kopfschmerzseite und um 230% auf der Nicht-Kopfschmerzseite. Die medikamentöse Behandlung führte neben einem Schmerzabbau auch zu einer Reduktion der AUC. Zolmitriptan reduzierte die AUC um 45%, die intravenöse Acetylsalicylsäure Gabe um 48%. Auch diese spezifischen Veränderungen konnten für die R1- und die R2-Antwort nicht mit der standardisierten Stimulation erreicht werden (siehe Abbildung 7).

Es ergibt sich ein signifikanter Anstieg der ipsi- und contralateralen R2-Antworten auf der Kopfschmerzseite im Vergleich mit der Nicht-Kopfschmerzseite und zur Grundlinie (n=15).

* $p < 0,05$.

3.2.3 Medikamentöser Effekt – Projektteil eins

Zwei Stunden nach der intravenösen Gabe von 1g Aspirin (acht Patienten) oder nach der oralen Gabe von 5mg Zolmitriptan (neun Patienten) berichteten alle Patienten über eine signifikante Reduktion der Schmerzangabe von initial mittelmäßig oder sehr stark auf schwach bis schmerzfrei. Die mittlere VAS (Visuelle Analogue Skala) lag bei 1 (0-3). Vergleichbar dazu kam es auch zu einer Reduktion der AUC der R2-Komponente des nBR unter Aspirin ($45,5 \pm 5,8\%$) und Zolmitriptan ($48,2 \pm 10,2\%$), jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Medikamenten. Hingegen zeigte sich eine deutlichere Verzögerung der Einsatzlatenzen durch Zolmitriptan. Somit haben wir zeigen können, dass beide Medikamente nahezu gleichermaßen dazu in der Lage sind, sowohl die subjektive Schmerzintensität als auch die messtechnisch objektivierbare Intensität senken können.

3.2.4 Ableitungen der nBR-R2-Antworten – Projektteil zwei

Abbildung 8 zeigt die typischen Ableitungen der nBR–R2-Antwort der zweiten Untersuchung bei Migränepatienten sowie bei Patienten mit einer akuten Sinusitis. Es handelt sich hierbei um die berichtigten (fünf Messungen) und die gemittelten oberflächlichen EMG Ableitungen des Musculus orbicularis oculi ipsilateral zur Stimulationsseite. Es zeigt sich ein ausgeprägter Anstieg der R2-Antworten während einer akuten Migräneattacke (Patient 1 und 2; linke Spalte) bevorzugt auf der Kopfschmerzseite verglichen mit dem kopfschmerzfreien Intervall (rechte Spalte). Es ergeben sich keine Unterschiede bei den Patienten mit einer akuten Sinusitis frontalis (Patienten 3 und 4). Somit kann gesagt werden, dass es nur während einer akuten Migräneattacke zu einer Fazilitierung des nBR im Vergleich zur kopfschmerzfreien Phase und zur akuten Sinusitis kommt.

3.2.5 AUC der nBR-R2-Antworten – Projektteil zwei

In Tabelle 3 sieht man die Fläche unter der Kurve - AUC (area under the curve) der nBR-R2-Antworten. Bei allen Werten war MANOVA signifikant ($df=1$, $F=7.8$, $p=0,01$) und zeigte bei den Migränepatienten einen signifikanten R2-Antwort Anstieg auf der Kopfschmerzseite durch Vergrößerung der Fläche unter der Kurve (post hoc Analyse: Kopfschmerzseite gegenüber Nicht-Kopfschmerzseite $P=0,0035$, akute Attacke gegenüber schmerzfreiem Intervall $p=0,0009$), der sich bei den Sinusitispatienten nicht nachweisen ließ. Vergleiche hierzu den T-Test in Tabelle 4.

3.2.6 Beginnlatenzen der nBR-R2-Antworten – Projektteil zwei

In Tabelle 5 erkennt man die gemittelten Beginnlatenzen der R2-Antwort bei Migräne- und Sinusitispatienten. Bei diesen Werten erzielte MANOVA keine Signifikanz ($df=1,0$, $F=3,7$, $p=0,067$). Ein genauer Vergleich der R2-Einsatzlatenzen während der Schmerzphase und der Phase der Schmerzfreiheit deckte bei den Migränepatienten eine signifikante Verminderung der Einsatzlatenzen nur während der akuten Attacke auf ($df=13,0$, $F=4,9$, $p=0,046$; post hoc Analyse: Kopfschmerzseite gegenüber Nicht-Kopfschmerzseite $p=0,018$; akute Attacke gegenüber Schmerzfreiheit $p=0,0003$), auch dieses Phänomen ließ sich bei den Sinusitispatienten nicht nachweisen. Vergleiche hierzu den T-Test in Tabelle 6.

Somit können wir eine Zunahme der Fläche unter der Kurve und eine Verkürzung der R2-Latenzen bei der akuten Migräne zeigen. Diese Phänomene sprechen für eine Fazilitierung des nBR bei der akuten Migräne nicht aber bei einer akuten Sinusitis.

4 Diskussion

Wir führten zwei Untersuchungen zur trigeminalen Nozizeption bei Migräne durch. In der ersten Untersuchung beschäftigten wir uns mit der Migräne mit streng einseitigen Attacken an siebzehn Patienten während einer akuten Attacke, nach medikamentöser Behandlung mittels intravenöser Acetylsalicylsäure-Applikation oder peroraler Zolmitriptan-Gabe und interictal. Dabei verglichen wir den standardisierten Blinkreflex mit dem nozizeptiven Blinkreflex. Wir fanden, aufgrund der Abnahme der Beginn-Latenzen sowie des Anstiegs der AUC, fazilitierte nBR-Antworten bevorzugt auf der Kopfschmerzseite während einer akuten Migräneattacke, aber nicht im schmerzfreien Intervall [76, 85].

In früheren Studien wurden ansteigende R3-Antworten während einer akuten Migräneattacke beobachtet, die als beweisend für eine Fazilitierung der zentralen trigeminalen Schmerzverarbeitung angesehen wurden [15]. Obwohl die R3-Komponente zum größten Teil noch nicht aufgeklärt und verstanden ist, konnten wir zeigen, dass die R3-Antwort nach der elektrischen Stimulation des Nervus trigeminus nicht in seinem Ursprung schmerzspezifisch ist, sondern dass diese viel mehr der initialen Schreckantwort entspricht, welche ebenfalls durch diverse nicht-schmerzspezifische Stimulusarten ausgelöst werden kann [27]. Obwohl die R1- und die R2-Antworten durch harmlose elektrische und mechanische Reize ausgelöst werden können, kann nur die R2-Antwort durch Laser, welcher selektiv die Schmerzrezeptoren aktiviert, ausgelöst werden [24]. Die sensorischen Neurone für die R1-Komponente sind im sensorischen Nucleus principalis, die für die R2-Komponente zum größten Teil im Subnucleus caudalis und zum geringeren Anteil im Nucleus interpolaris lokalisiert [55, 80]. Um die Interneurone der R1- und der R2-Komponenten zu charakterisieren, muss der Einfluss des DNIC-Systems (diffuse noxious inhibitory control system) auf diese Hirnstammreflexe hinzugezogen werden. DNIC bedeutet, dass die Aktivitäten aller WDR-Neurone selektiv und ausgeprägt durch die Gabe eines schmerzhaften Reizes, der an irgendeiner Stelle außerhalb ihres jeweiligen exitatorischen Erreichungsfeldes

gesetzt wird, unterdrückt werden. So wird nur R2, aber nicht R1 signifikant durch die entfernte Reizung durch schmerzhafte Hitze unterdrückt [29]. Diese Ergebnisse lassen daher die Vermutung zu, dass R2 von medullären WDR-Neuronen und R1 von pontinen Neuronen mit einem niedrigen mechanorezeptiven Schwellenwert (LTM) vermittelt werden. In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass ein conditionierter schmerzhafter Hitzereiz, welcher für sich alleine keinen Blinkreflex auslöst, dann einen Blinkreflex verursachen kann, wenn er an die selbe Stelle der Stirn gegeben wird und ihm ein leichter elektrischer Testreiz vorausgeht. Während R1 unverändert blieb, wurde R2 signifikant facilitiert [23]. Diese Studie zeigt die Annäherung der LTM und der orofacialen Inputs auf die WDR-Neurone des dorsalen Horns. Dieses Konvergenzphänomen konnte ebenfalls durch die Anwendung des Blinkreflexes für meningeale und faciale Inputs bei Menschen gezeigt werden [22]. Es sind jedoch die WDR-Neurone im trigeminalen Nucleus caudalis, die nach dem zusammenfließenden Input der A-delta und der A-beta Fasern die meisten R2-Antworten übertragen.

Daher kann eine Veränderung in der trigeminalen zentralen Übertragung auch in den Standard-Blinkreflex-Antworten gefunden werden. Dies war in den bisherigen Studien nicht der Fall. Es kann an der aktuell relativ hohen Intensität, die benötigt wurde um reproduzierbare R1- und R2-Antworten zu erhalten, liegen sowie an der größeren räumlichen Rekrutierung der kutanen Fasern mit der standardisierten Elektrode.

Beide Effekte scheinen zu einer nahezu maximalen Sättigung des afferenten BR-Weges zu führen. Ebenso zu einer reduzierten Sensitivität zwischen kleinsten Veränderungen in der zentralen Reizschwelle und zu einem Gewinn der sensorischen trigeminalen Übertragung.

Eine frühere Studie ließ eine zentrale Facilitierung vermuten, indem während einer akuten Migräneattacke eine verminderte Schmerzreizschwelle und ansteigende Hinterkopfschmerzen, bevorzugt auf der eigentlichen Kopfschmerzseite, gezeigt wurden, die bis zu vier Tage anhielten [19]. Es wurde eine cranielle und eine extracranielle Allodynie und Hyperalgesie während einer akuten Migräneattacke gezeigt [6].

In unserer ersten Untersuchung legten wir unseren Schwerpunkt auf den Vergleich der trigeminalen Übertragung während und nach der Attacke sowie vor und nach der medikamentös-induzierten Kopfschmerzverbesserung während der Attacke.

Bei gesunden Probanden konnte mit Hilfe des Cornealreflexes ebenfalls ein inhibierender Effekt von Aspirin [35] und anderen nichtsteroidalen Antirheumatika [34] auf die R2-Komponente des Cornealreflexes gezeigt werden. Dies zeigt einen direkten Effekt auf die trigeminalen Neurone, welcher ebenfalls in Tiermodellen bezüglich der zentralen trigeminalen Schmerzverarbeitung gezeigt werden konnte [54, 28]. In anderen Tiermodellen bezüglich der zentralen trigeminalen Schmerzverarbeitung konnte nach der systemischen und iontophoretischen Gabe von Zolmitriptan dessen inhibierende Wirkung auf die Neurone des spinalen trigeminalen Kerns gezeigt werden [45, 77]. Bei Menschen weiss man, dass Zolmitriptan suffizient die Bluthirnschranke überwindet, um angepasste Möglichkeiten der sensorischen Übertragung mittels serotoninerger Mechanismen zu schaffen [67]. Daher scheint es plausibel zu sein, dass der inhibierende Effekt der Antimigräne-Medikamente auf die sensorischen trigeminalen Fasern und auf den Subnucleus caudalis suffizient dazu in der Lage ist, den Migränekopfschmerz zu beseitigen.

Die Abnahme der R2-Antworten lässt einen direkten inhibierenden Effekt von Aspirin und Zolmitriptan auf den trigeminalen Subnucleus caudalis vermuten, da die peripheren Übertragungsmechanismen bei der elektrischen Depolarisation der sensorischen Fasern umgangen werden. Diese Inhibition des trigeminalen Subnucleus caudalis muss daher nicht, wie früher vermutet wurde, mit einer andauernden Dysfunktion weiterer rostraler Strukturen des endogenen antinociceptiven, wie des periaqueduktalen Graus, einhergehen [83]. Mehrere Studien bei Menschen zeigen abweichende Daten des Adaptations- oder Habituationsdefizites, welches besonders der akuten Migräneattacke direkt vorausgeht und sich während der Attacke normalisiert [57, 74, 32]. Diese Änderungen der sensorischen Verarbeitung scheinen zu einer reduzierten zentralen serotoninergen Aktivität besonders vor dem Kopfschmerzbeginn zu passen und scheinen daher zu einer reduzierten antinocizeptiven Aktivität im Hirnstamm zu führen, welche die zentrale Fazilitierung im spinalen trigeminalen Kern erlaubt.

Zur Kritik anregen kann unsere nicht-verblindete Medikamentengabe und die mit siebzehn Probanden niedrige Fallzahl. Des Weiteren sollten weitere Untersuchungen bezüglich des Migränebeginns, der trigeminalen Transmission interictal sowie während einer akuten Migräneattacke durchgeführt werden.

In der zweiten Untersuchung unserer Arbeit beschäftigten wir uns mit der Frage hinsichtlich des zentralen oder peripheren Ursprungs der Fazilitierung, die wir in der ersten Untersuchung während einer akuten Migräneattacke bevorzugt auf der Kopfschmerzseite, zeigen konnten.

Wir untersuchten hierzu die Veränderungen innerhalb des trigeminalen Systems bei Migränepatienten und Sinusitis-Patienten. Sowohl innerhalb dieser zwei Gruppen als auch untereinander gab es bezüglich der Geschlechterverteilung, des Alters und auch der Kopfschmerzintensität keine nennenswerten Unterschiede. Wir zeigten, dass es nur während einer akuten Migräneattacke zu einer Fazilitierung der nBR-Antworten, die sich durch den Anstieg der AUC und durch die Verminderung der Einsatzlatenzen äußert, kommt. Diese tritt, wie in der ersten Untersuchung, bevorzugt auf der Kopfschmerzseite auf und normalisiert sich interictal wieder. Weder interictal bei Migränepatienten noch akut oder interictal bei den Sinusitispatienten konnte diese Fazilitierung nachgewiesen werden.

Aus diesem Grund nehmen wir an, dass das Phänomen der Fazilitierung der trigeminalen Nozizeption nur während der akuten Migräneattacke, nicht aber bei anderen symptomatischen Kopfschmerzformen, wie zum Beispiel der Sinusitis, auftritt.

Diese Entdeckungen zeigen einen Unterschied zwischen den peripheren und zentralen Mechanismen des trigeminalen Schmerzprozesses und unterstreichen damit ihre Bedeutung für weitere klinische Studien.

Weiterhin konnte während der akuten Migräneattacke eine abnormale Aktivierung der antinozizeptiven Hirnstammkerne, wie zum Beispiel des Nucleus raphe und des periaqueduktalen Graues beobachtet werden [83, 2]. Eine Dysfunktion dieser serotoninerger antinozizeptiven Kerne, die ihrerseits eine hemmende Kontrolle über die sensorischen Neurone des trigeminalen Nucleus caudalis innehaben, könnte der Grund für eine pathologische Sensibilisierung des trigeminalen nozizeptiven Systems sein [56]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass die unilaterale Applikation von Capsaicin in die Stirnhaut zwar ebenfalls einen moderaten einseitigen Kopfschmerz verursacht, es aber lediglich zu einer Aktivierung der schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen, wie zum Beispiel der Insula und des anterioren Cingulums, nicht aber der Hirnstammkerne, kommt [61]. Dieses Erkenntnis weist darauf hin, dass die beobachtete Aktivierung der Hirnstammkerne nicht nur

eine einfache Reaktion auf den trigeminalen Schmerz ist, sondern viel mehr als ein zentraler Migränegenerator, der eine Migräneattacke vorantreibt, interpretiert werden kann.

Diese These wird durch unsere elektrophysiologischen Ergebnisse, dass es nur während der akuten Migräneattacke zu einer Fazilitierung des nBR kommt, die erwiesener Maßen zentral bedingt ist, unterstützt.

Insgesamt erbrachten unsere zwei durchgeführten Untersuchungen den Beweis für eine zentrale Fazilitierung des nBR für die akute Migräneattacke. Es ergaben sich keinerlei Hinweise für eine periphere Ursache der Fazilitierung, wie uns die Untersuchung an den Sinusitispatienten mit peripher ausgelöstem Kopfschmerz zeigte. Somit scheint die Fazilitierung für den Migränekopfschmerz typisch zu sein.

Methodische Nachteile für beide Untersuchungen waren die relativ niedrige Probandenzahl, die jeweils einmalige Messung, die subjektive VAS-Angaben der Patienten, sowie in der ersten Untersuchung die nicht-verblindete Medikamentengabe.

Weitere Untersuchungen bezüglich des Migränebeginns, der trigeminalen Schmerzverarbeitung während einer akuten Migräneattacke und interictal, der Wirkungen anderer Antimigräne-Medikamente oder alternativer Methoden sollten im Anschluss erfolgen, um insgesamt den medikamentösen Gebrauch peripher wirksamer Medikamente im Migränefall zu unterlassen.

5

Zusammenfassung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, die trigeminale Nozizeption und dessen Ursprung bei Migräne zu untersuchen. Als Erstes stellten wir uns die Frage, ob es einen Unterschied der Ergebnisse zwischen der Standard-Blink-Reflex- und der nozizeptiven Blinkreflex (nBR)-Ableitung gibt. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend interessierte uns, ob die trigeminale Nozizeption nur bei zentralem Ursprung oder auch bei peripherem Ursprung, wie bei der Sinusitis, verändert ist. Die trigeminale Schmerzverarbeitung wurde mittels des nozizeptiven Blinkreflexes (nBR) erfasst, einer neuen Methode, die in der Universitätsklinik Essen etabliert wurde. Hierbei kam die neue konzentrische Stimulationselektrode zum Einsatz, die dank der konzentrischen Geometrie in der Lage ist, selektiv die kutanen Schmerzfasern zu stimulieren, ohne die tiefer liegenden nicht-nozizeptiven Fasern mitzuerregen. Daher ist der nBR schmerzspezifisch und ist in Bezug auf Veränderungen des trigeminalen Systems sensitiver, als der Standard-Blink-Reflex. Zunächst untersuchten wir die Migräne mit streng einseitigen Attacken an siebzehn Patienten während einer akuten Attacke, nach medikamentöser Behandlung mit 1g Aspirin intravenös (i.v.) oder 5mg Zolmitriptan per os (p.o.), sowie interictal. Die Blinkreflex-Antworten nach der Standard-Stimulation waren während der akuten Migräneattacke, nach der medikamentösen Behandlung und interictal unverändert. Im Gegensatz dazu fanden wir eine Fazilitierung der nozizeptiven Blinkreflex-Antworten während der akuten Migräneattacke und zwar auf der Kopfschmerzseite. Die Beginnlatenzen waren signifikant kürzer auf der Kopfschmerzseite, als auf der Nicht-Kopfschmerzseite ($44,3 \pm 5,4\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite, $48,9 \pm 5,8\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite). Die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) der R2 Antworten war auf der Kopfschmerzseite um 680% gesteigert, auf der Nicht-Kopfschmerzseite um 230%. Diese Fazilitierung konnte durch die Gabe von Aspisol, beziehungsweise Zolmitriptan, deutlich gehemmt werden. Es kam zu einer Verzögerung der Einsatzlatenzen (Zolimitriptan: $48 \pm 8,2\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite, $52,3 \pm 7,6\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite; i.v. Acetylsalicylsäure: $48,0 \pm 5,0\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite, $51,2 \pm 5,6\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite), sowie zu einer reduzierten AUC der R2-Antwort um 45% (Zolmitriptan) und um 48% (Aspirin). Im Migränefreien Intervall normalisierte sich die Fazilitierung wieder komplett. Um diese Fazilitierung weiter hinsichtlich ihres zentralen oder peripheren Ursprungs zu untersuchen, verglichen wir nun anhand des nBR vierzehn Patienten mit einer akuten Migräneattacke mit vierzehn Patienten mit einer akuten einseitigen Sinusitis. Bei der Sinusitis handelt es sich um einen vergleichbaren starken Kopfschmerz, welcher nach einer antibiotischen Therapie verschwindet aber pathophysiologisch gesehen peripher, also durch die Entzündungsreizung peripherer Nozizeptoren entsteht. Bei den Migränepatienten zeigte sich erneut die Fazilitierung der nBR Antworten während der akuten Migräneattacke auf der Kopfschmerzseite (Beginnlatenzen: $44,3 \pm 5,4\text{ms}$ auf der Kopfschmerzseite, $48,9 \pm 5,8\text{ms}$ auf der Nicht-Kopfschmerzseite; Steigerung der AUC der R2 Antworten auf der Kopfschmerzseite um 680%, auf der Nicht-Kopfschmerzseite um 230%). Diese Veränderung konnten wir bei den Sinusitispatienten nicht nachweisen. Somit konnten wir auch mit dieser Untersuchung eine Fazilitierung nur bei der Migräne, aber nicht bei der Sinusitis, belegen.

6 Literaturverzeichnis

1. Avoli, M., Drapeau, C., Louve, J., Pumain, R., Olivier, A., Villemure, JG. (1991):
Epileptiform activity induced by low extracellular magnesium in the human cortex
maintained in vitro.
Ann Neurol. 30, 589.
2. Bahra, A., Matharu, MS., Buchel, C., Frackowiak, RS., Goadsby, PJ. (2001):
Brainstem activation specific to migraine headache.
Lancet. 357, 1016-1017.
3. Bank, J., Bense, E., Kiraly, C. (1992):
The blink reflex in migraine.
Cephalalgia. 12, 289-292.
4. Behbehani, M.M., Fields, H.L. (1979):
Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus
raphe magnus mediates stimulation produced analgesia.
Brain Res. 170, 85-93.
5. Bromm, B., Meier, W. (1984):
The intracutaneous stimulus: a new pain model for algosimetric studies. Methods Find
Exp
Clin Pharmacol. 6, 405- 410.
6. Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, BJ., Bajwa, ZH. (2000):
An association between migraine and cutaneous allodynia.
Ann Neurol. 47, 614-624.

7. Burstein, R.; Yamamura, H., Malick, A., Strassmann, AM. (1998):
Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons.
J. Neurophysiol. 79, 964-982.
8. Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K. L., Koeppe, R. A., Morrow, T.J., Frey, K.A. (1994):
Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli.
J. Neurophysiol. 71, 802-807.
9. Connolly, JF., Gaxel, M., Clifford Rose, F. (1982):
Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential.
J Neurol Neurosurg Psychiatr. 45, 464-467.
10. Couch, JR. (1987):
Placebo effect and clinical trials in migraine therapy.
Neuroepidemiology. 6, 178-185.
11. Cruccu, G., Bowsher, D. (1986):
Intracranial stimulation of the trigeminal nerve in man. II Reflex responses.
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 49, 419-427.
12. Cruccu, G., Ferracuti, S., Leardi, MG., Fabbri, A., Manfredi, M. (1991):
Nociceptive quality of the orbicularis oculi reflexes as evaluated by distinct opiate- and benzodiazepine-induced changes in man.
Brain Res. 556(2), 209-217.
13. Cumberbatch, MJ., Williamson, DJ., Mason, GS., Hill, RG., Hargreaves, RJ. (1999):
Dural vasodilation causes a sensitization of rat caudal trigeminal neurons in vivo that is blocked by a 5-HT_{1B/1D} agonist.
Br J Pharmacol. 126, 1478-1486.

14. Dalhöf, C. (1993):
Placebo-controlled clinical trials with ergotamine in the acute treatment of migraine.
Cephalgia. 13, 166-171.

15. de Tommaso, M., Guido, M., Libro, G., Sciruicchio, V., Puca, F. (2000):
Zolmitriptan reverses blink reflex changes induced during the migraine attack in
humans.
Neurosci Lett. 289, 57-60.

16. Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Nardone, R., Tartaglione, T., Quartarone, A., Tonali, P.,
Rothwell, JC. (1996):
Preliminary clinical observations on a new trigeminal reflex: the trigemino-cervical
reflex. Neurology 46, 479-485.

17. Diener, HC., Limmroth, V. (1994):
The treatment of migraine.
Rev Contemp Pharmacother. 5, 271-284.

18. Diener, HC., Tfelt-Hansen, P. (1993):
Headache associated with chronic use of substances.
In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. The Headaches. New York: Raven
Press, 3, 721-727.

19. Drummond, PD. (1987):
Scalp tenderness and sensitivity to pain in migraine and tension headache.
Headache. 27, 45-50.

20. Edvinsson, L., Goadsby, PJ. (1994):
Neuropeptides in migraine and cluster headache.
Cephalgia. 14, 320-327.

21. Ellis, GL., Delaney, J., Dehart, DA., Owens, A. (1993):
The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache.
Ann Emerg Med. 22, 191-195.

22. Ellrich, J., Andersen, OK., Messlinger, K., Arendt-Nielsen, L. (1999):
Convergence of meningeal and facial afferents onto trigeminal brainstem neurons: an electrophysical study in rat and man.
Pain. 82, 229-237.

23. Ellrich, J., Andersen, OK., Treede, RD., Arendt-Nielsen, L. (1998):
Convergence of nociceptive and non-nociceptive input onto the medullary dorsal horn in man.
Neuroreport. 9, 3213-3217.

24. Ellrich, J., Bromm, B., Hopf, HC. (1997):
Pain –evoked blink reflex.
Muscle Nerve. 20, 265-270.

25. Ellrich, J., Hopf, HC. (1996):
The R3-component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 101, 349-354.

26. Ellrich, J., Hopf, HC., Treede, RD. (1997):
Nociceptive masseter inhibitory reflexes evoked by laser radiant heat and electric stimuli.
Brain Res. 764(1-2), 214-20.

27. Ellrich, J., Katsarava, Z., Przywara, S., Kaube, H. (2001):
Is the R3-component of the human blink reflex nociceptive in origin?
Pain. 91, 389-395.

28. Ellrich, J., Schepelmann, K., Pawlak, M., Messlinger, K. (1999):
Acetylsalicylic acid inhibits meningeal nociception in rat.
Pain. 81, 7-14.

29. Ellrich, J., Treede, RD. (1998):
Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man.
Brain Res. 80, 161-168.

30. Ertekin, C., Celebisoy N., Uludag B. (1996):
Trigemino-cervical reflexes in normal subjects.
J. Neuro. Sci. 143, 84-90.

31. Esteban, A. (1999):
A neuophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex.
Neurophysiol. Clin. 29(1), 7-38.

32. Evers, S., Quibeldey, F., Grotemeyer, KH., Suhr, B., Husstedt, IW. (1999):
Dynamic changes of cognitive habituation and serotonin metabolism during the migraine interval.
Cephalalgia. 19, 485-491.

33. F. Kahn. (1939):
Der Mensch.
In: 4. Auflage Albert Müller Verlag, A.G., Rüschlikon-ZCH.

34. Fabbri, A., Cruccu, G., Sperti P., Ridolfi, M., Ciampani, T., Leardi, MG., Ferracuti, S., Bonifacio, Vet . (1992):
Piroxicam-induced analgesia: evidence for a central component which is not opioid mediated.
Experientia. 48, 1139-1142.

35. Ferracuti, S., Leardi, MG., Cruccu, G., Fabbri, A., Itil, TM. (1994):
Analgesic-antiinflammatory drugs inhibit orbicularis oculi reflexes in humans via
central mode of action.
Prog Neuropsychopharmacol biol Psychiatry. 18, 101-113.

36. Ferrari, M.D., Haan, J., Blokland, JA., Arndt, JW., Minnee, P., Zwinderman, AH.,
Pauwels, EK., Saxena, PR. (1995):
Cerebral blood flow during migraine attacks without aura and effect of sumatriptan.
Arch. Neurol. 52, 135-139.

37. Frackowiak, R.S.J., Friston, K.J. (1994):
Functional neuroanatomy of the human brain: Positron emission tomography- a new
neuroanatomical technique.
J. Anat. 184, 211-225.

38. Freitag, FG., Diamond, S., Diamond, M. (1991):
A placebo controlled trial of flunarizine in migraine prophylaxis.
Cephalgia. 11, 157-158.

39. Friberg, L., Olesen, H., Iversen, I., Nicolic, B. (1994):
Interictal "patchy" regional cerebral blood flow patterns in migraine patients. A single
photon emission computerized tomography study.
Eur. J. Neurol. 1, 35-43.

40. Gleixner, Müller, Wirth. (2002/03):
Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis.
In: Medizinische Verlags- und Informationsdienste Breisach

41. Goadsby, P.J., Gundlach, A.L. (1991):
Localisation of ³H-dihydroergotamine-binding sites in the cat central nervous system:
Relevance to migraine.
Ann Neurol. 29, 91-94.

42. Goadsby, P.J., Lance, J.W. (1988):
Brain stem effects on intra- and extracerebral circulations in Basic Mechanisms of
Headache.
Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 413, 426.

43. Goadsby, P.J., Edvinsson, L. (1991):
Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the
headache phase of migraine.
Cephalgia. 11, 3-4.

44. Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R. (1989):
Extracerebral levels of circulating vasoactive peptides during migraine headache.
Cephalgia. 9, 292.

45. Goadsby, P.J., Hoskin, K.L. (1996):
Inhibition of trigeminal neuron by intravenous administration of the serotonin
(5HT)_{1B/D} receptor antagonist zolmitriptan (311C90); are brain stem sites therapeutic
target in migraine?
Pain. 67, 355-359.

46. Goadsby, P.J., Kaube, H., Hoskin, K.L. (1992):
Nitric oxide synthesis couples cerebral blood flow and metabolism.
Brain res. 595, 167.

47. Göbel, H., Ernst, M., Jeschke, J., Keil, R., Weigle, L. (1992):
Acetylsalicylic acid activates antinociceptive brain stem reflex activity in headache patients and in healthy subjects.
Pain. 48, 187-195.
48. Haas, DC., Kent, PF., Friedmann, DI. (1993):
Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area.
Headache. 33, 452-455.
49. Hopf, H.C. (1988):
Vertigo and masseter paresis. A new local brain stem syndrome.
J.Neurol. 235, 42-45.
50. Hopf, H.C., Gutmann, L. (1990):
Diabetic 3rd nerve palsy: evidence for a mesencephalic lesion.
Neurology. 40, 1041-1045.
51. Jensen, T.S., Jaksh, T.L. (1989):
Comparison of the antinociceptive effect of morphine and glutamate at coincidental sites in the periaqueductal gray and medial medulla in rat.
Brain Res. 476, 1-9.
52. Jones, A.K.P., Friston, K., Frackowiak, R.S.J. (1992):
Localization of responses to pain in human cerebral cortex.
Science 255, 215.
53. Kandel, ER. (1992):
Cellular mechanisms of learning and biological basis of individuality.
In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM eds. Principles of Neurol Science. New York Elsevier, 1009-1031.

54. Kaube, H., Hoskin, KL., Goadsby, PJ. (1993):
Intravenous acetylsalicylic acid inhibits central trigeminal neurons in the dorsal horn of the upper cervical spinal cord in the cat.
Headache. 33, 541-544.

55. Kimura, J. (1989):
The blink reflex. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice.
Philadelphia Davis. 1, 307-331.

56. Knight, YE., Goadsby, PJ. (2001):
The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine?
Neuroscience. 106, 793-800.

57. Kropp, P., Gerber, WD. (1995):
Contingent negativ variation during migraine attack and intervall: evidence for normalization of slow cortical potentials during the attack.
Cephalalgia. 15, 123-128.

58. Lance, J.W. (1990):
A concept of migraine and the search for the ideal headache drug.
Headache 30, 17-23.

59. Leao, APP. (1944):
Spreading depression of activity in the cerebral cortex.
J. Neurophysiol. 7, 359.

60. Limmroth, V., Katsarava, Z., Diener, H. (1998):
Symposium Medical 9. Jahrgang.

61. May A., Kaube H., Buchel C., Eichten, C., Rijntjes, M., Jüptner, M., Weiller, C., Diener, HC. (1998):
Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study.
Pain 74, 61-66.
62. Moskowitz, M.A. (1984):
The neurobiology of vascular head pain.
Ann. Neurol. 16, 157-168.
63. Olesen, J. (1991):
Migraine and other Headaches: The Vascular Mechanisms.
In: Raven Press, New York.
64. Olesen, J., Larsen, B., Lauritzen, M. (1981):
Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine.
Ann. Neurol. 9, 344-352.
65. Olesen, J., Tfelt-Hansen, P., Henriksen, Larsen, B. (1981):
The common migraine attack may not be initiated by cerebral ischaemia.
Lancet ii. 34, 438-440.
66. Poeck, Hacke (1998):
Neurologie 10. Auflage; Springer-Verlag
67. Proietti-Cecchini, A., Afra, J., Schoenen J. (1997):
Intensity dependence of the cortical auditory evoked potentials as a surrogate marker of central nervous system serotonin transmission in man: demonstration of a central effect for the 5HT1B/D agonist zolmitriptan (311C90, Zomig).
Cephalalgia. 17, 849-854.

68. Raskin, N.H., Hosobuchi, Y., Lamb, S. (1987):
Headache may arise from perturbation of brain.
Headache 27, 416-420.

69. Ray, BS., Wolff, HG. (1940):
Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their
significance in headache.
Arch Surgery 41, 813.

70. Rosen, S.D., Paulesu, E., Frith, CD., Frackowiak, RS., Davies, GJ., Jones, T., Camici,
PG. (1994):
Central nervous pathways mediating angina pectoris.
Lancet 344, 147-150.

71. Samsam, M., Covenas, R., Csilik, B., Ahangasi, R., Yajeya, J., Riquelme, R., Narvaez,
JA., Tramu, G. (2001):
Depletion of substance P, neuokinin A and calcitonin gene related peptide from the
contralateral and ipsilateral caudal trigeminal nucleus following unilateral electrical
stimulation of the trigeminal Ganglion, a possible neurophysiological link to
generalized tread pain.
J Chem Neuroanat. 21(2), 161-9.

72. Sand, T., Zwart, JA. (1994):
The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic
headache.
Cephalalgia. 14, 447-450.

73. Sandor, PS., Ambrosini, A., Agosti, RM., Schoenen, J. (2002):
Genetics of migraine: possible links to neurophysiological abnormalities.
Headache. 42(5), 365-377.

74. Schoenen, J. (1997):
Measuring central action of acute antimigraine drugs in humans.
Cephalalgia. 17, 12-15.

75. Schoenen, J., Biomed, Pharmacother. (1996):
A new blink reflex method.
Elsevier, Paris 50, 71-78.

76. Steffens, H., Schomburg, ED. (1993):
Convergence in segmental reflex pathways from nociceptive and non-nociceptive
afferents to alpha-motoneurons in the cat.
J Physiol. 466, 191-211.

77. Storer, RJ., Goadsby, PJ. (1997):
Microiontophoretic application of serotonin (5HT) 1B/D agonist inhibits trigeminal cell
firing in the cat.
Brain. 120, 2171-2177.

78. Strassmann, AM., Raymond, SA., Burstein, R. (1996):
Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches.
Nature. 384, 560-564.

79. Urban, P. P., Hopf, H.C. (1992):
Masseter-Innervationspausen (silent periods) nach Stimulation des Nervus medianus,
Plexus cervicalis und Nervus mentalis.
Z.EEG-EMG. 23, 48-52.

80. Valls-Solé, J., Vila, N., Obach, V., Alvarez, R., González, LE., Chamorro, A. (1996):
Brain stem reflexes in patients with Wallenberg`s syndrome: correlation with clinical
and magnetic resonance imaging (MRI) findings.
Muscle Nerve. 19, 1093-1099.

81. Wall, PD., Pribram, KH. (1950):
Trigeminus neurotomy and blood pressure response from stimulation of lateral cerebral cortex of *Macaca mulatta*.
J. Neurophysiol. 13(6), 409-412.

82. Wang, W., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J. (1996):
Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine.
Neurology. 46:1404-1409.

83. Weiller C., May A., Limmroth V., Jüptner et al. (1995):
Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.
Nature Medicine, Volume 1, 7, 658-660

84. Woods, R.P., Iacoboni, Maziotta, J.C. (1994):
Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache.
New Engl. J. Med. 331, 1689-1692.

85. Woolf, CJ. (1983):
Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity.
Nature. 306, 686-688.

86. Zagami, AS., Lambert, Y., Lance, JW. (1989):
Capsaicin applied to cranial vessels in the cat excites thalamic neurons.
Cephalalgia. 9, 296.

7

Anhang

7.1 Verzeichnis der im Text verwendeten Abbildungen

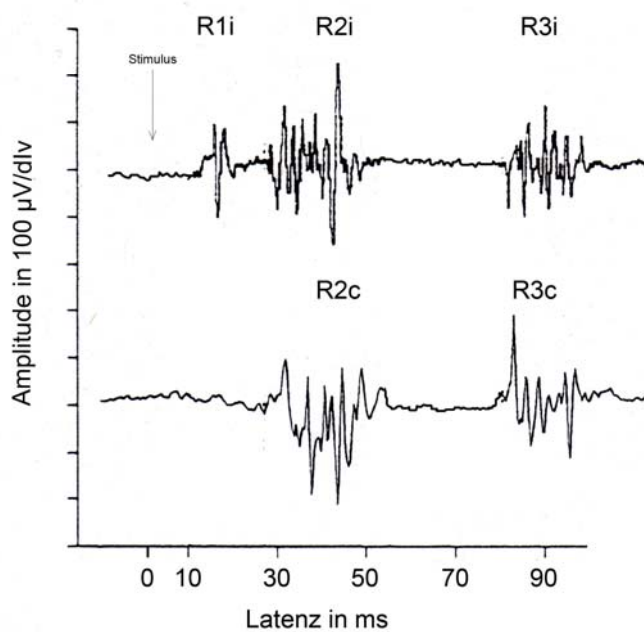


Abbildung 1: *Blinkreflex-Komponenten R1-R3; i: ipsilateral; c: contralateral*

Reflexbogen des Blinkreflexes

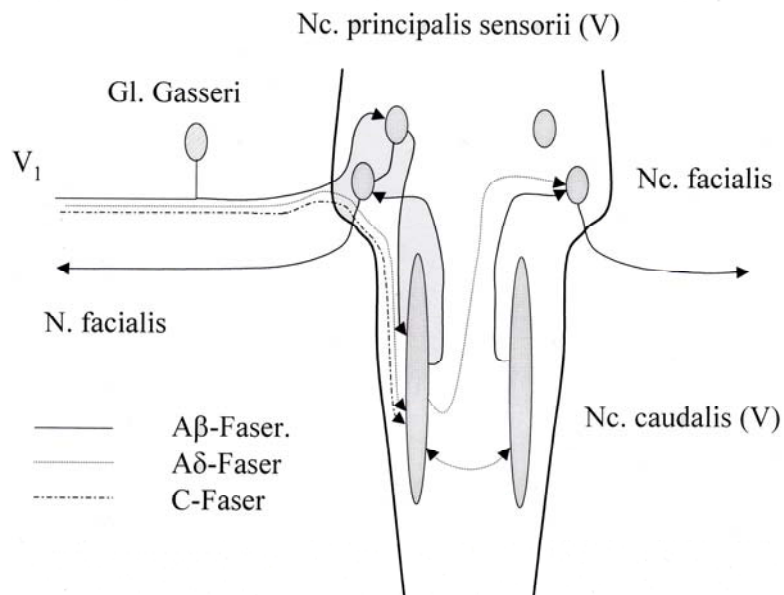


Abbildung 2: Umschaltung der verschiedenen Komponenten des Blinkreflexes im Hirnstamm

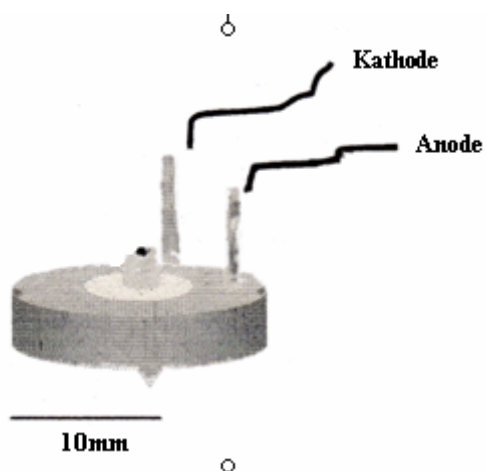


Abbildung 3: Konzentrische Elektrode zur Auslösung des nozizeptiven Blinkreflexes mit punktförmiger Kathode und breitbasiger Anode.

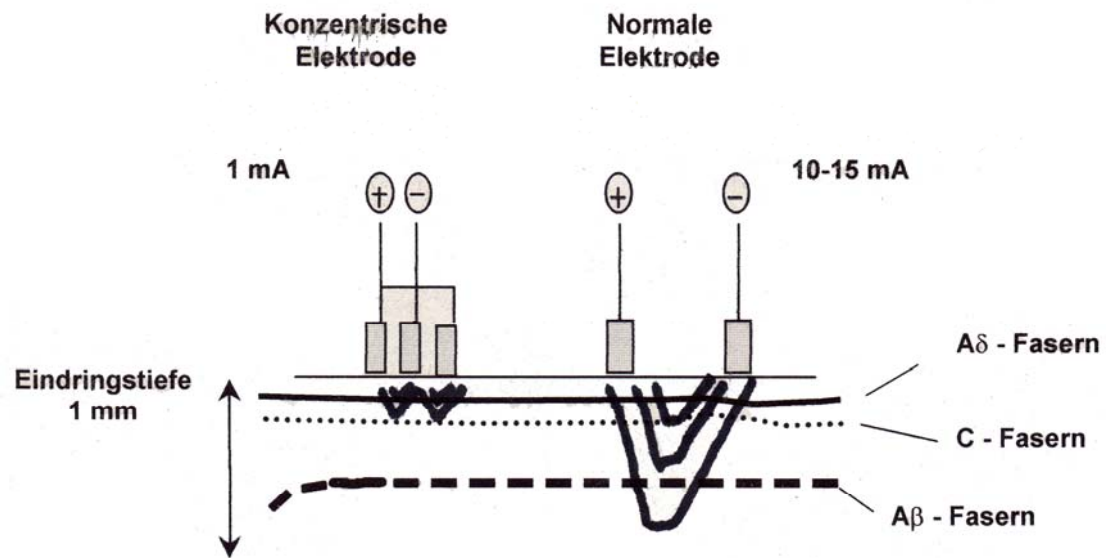


Abbildung 4: Schematische Darstellung der unterschiedlichen elektrischen Felder / Eindringtiefen der normalen und der konzentrischen Elektroden

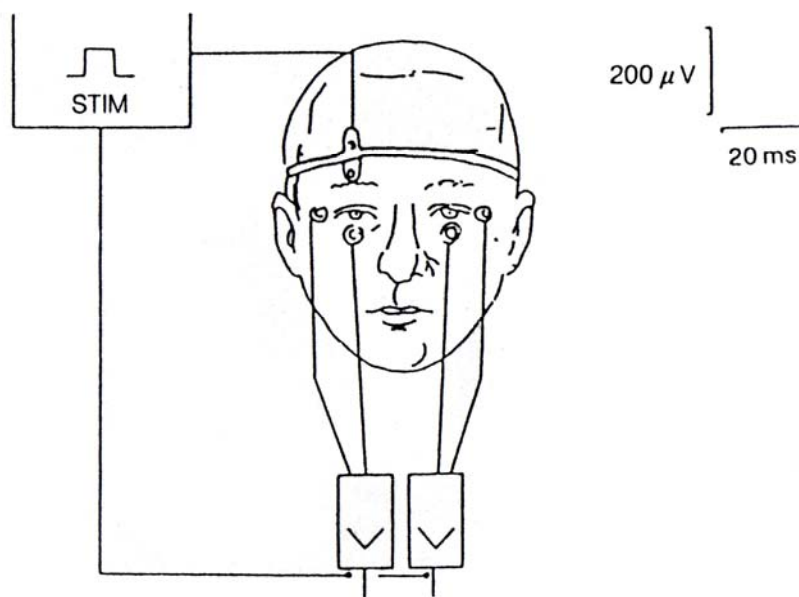


Abbildung 5: Ableitung des Blinkreflexes

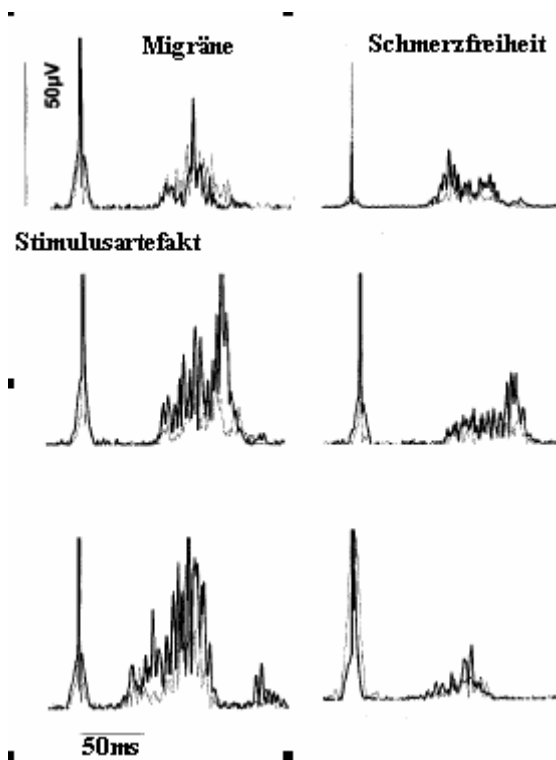


Abbildung 6: Typische Kurven des nBR (hier drei Patienten) mit Migräne.

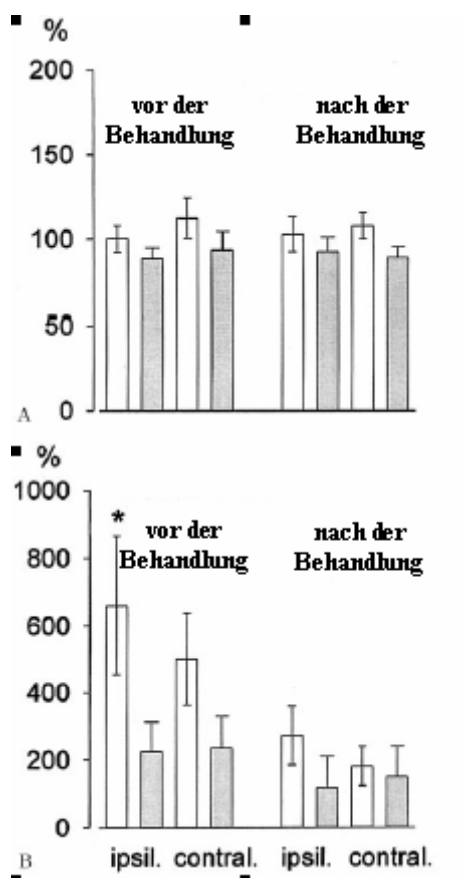


Abbildung 7: Der Blinkreflex bei Migräne. Y-Achse: Prozentuale Veränderungen der AUC des oberflächlichen Elektromyograms; X-Achse: vor und nach Behandlung, ipsilaterale und contralaterale R2-Antworten nach Stimulation auf der Kopfschmerzseite (weiße Balken) und auf der Nicht-Kopfschmerzseite (schattierte Balken). A: Standard-Blink-Reflex. B: nBR.

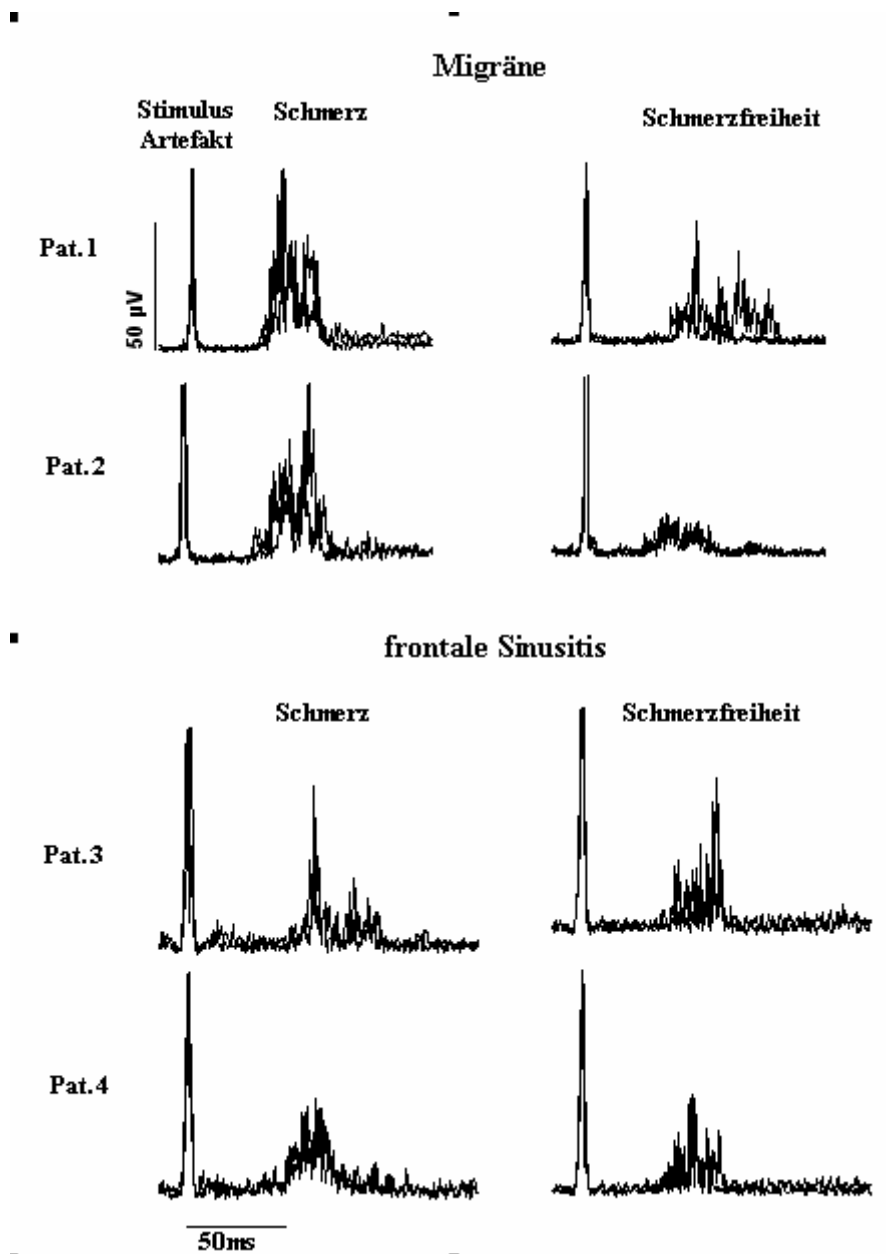


Abbildung 8: Ableitungen der nBR-R2 Antwort bei der akuten Migräne und der akuten Sinusitis

7.2 Verzeichnis der im Text verwendeten Tabellen

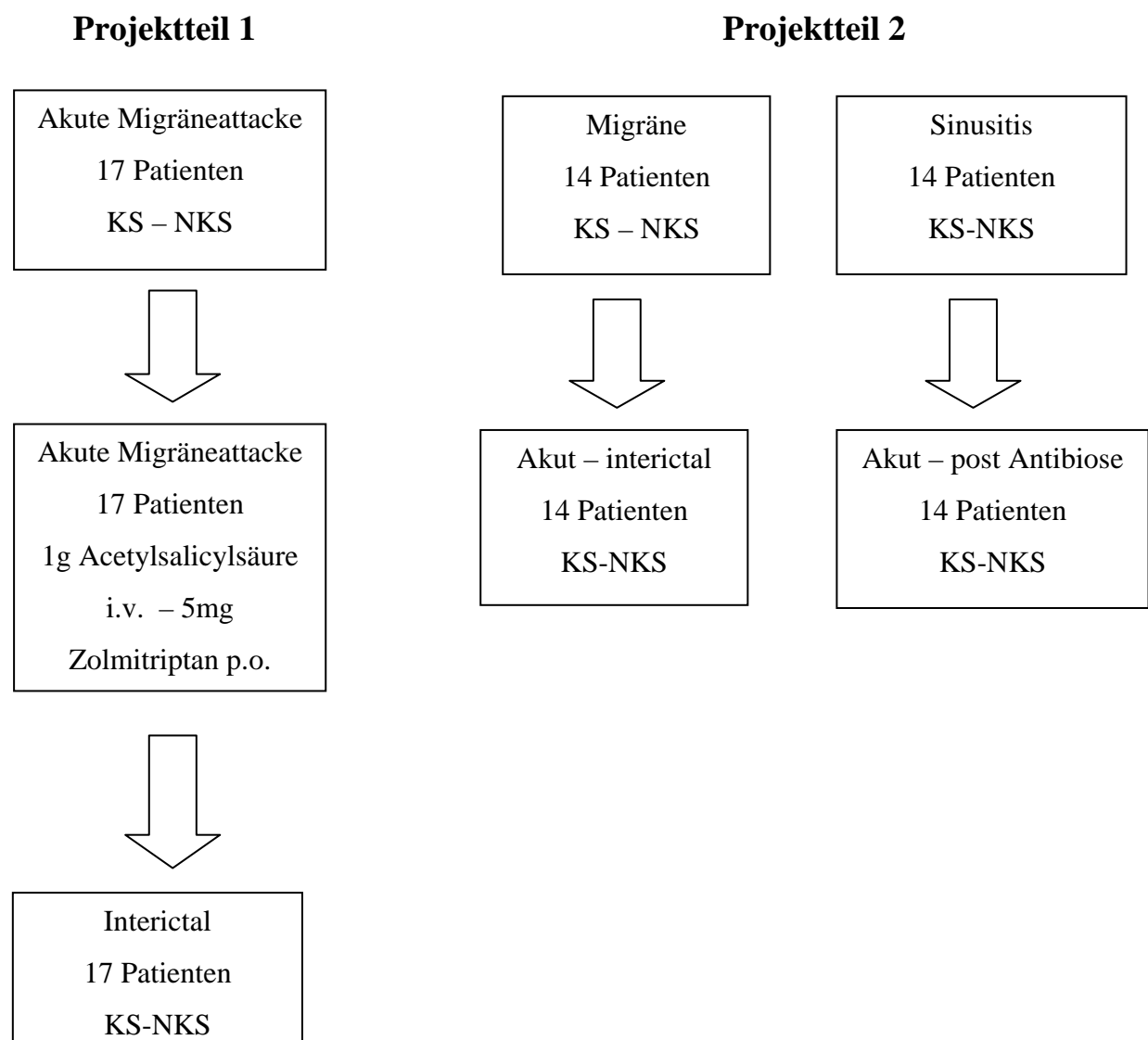


Tabelle 1 – Projektteil 1 und 2; KS: Kopfschmerzseite; NKS: Nicht-Kopfschmerzseite; BR: Blinkreflex; nBR: nozizeptiver Blinkreflex

Antwort	Migräneattacke	nach Behandlung	interictal
<u>nBR-R2 (ms)</u>			
KS	44.3±5.4*	48.0±6.8*	49.8±5.3
NKS	48.9±5.8	51.8±6.7	49.8±4.5
<u>Std.BR-R1 (ms)</u>			
KS	10.7±0.3	10.8±0.2	11.2±0.3
NKS	10.7±0.2	11.2±0.5	11.1±0.3
<u>Std.BR-R2 (ms)</u>			
KS	29.6±3.8	28.9±3.2	30.0±4.4
NKS	30.2±4.1	30.0±3.2	30.07±4.6

Tabelle 2: Einsatzlatenzen der R1- und R2-Antworten. * $p < 0.05$; KS= Kopfschmerzseite; NKS= Nicht-Kopfschmerzseite.

	Migräne		Sinusitis	
	Schmerz	Schmerzfreiheit	Schmerz	Schmerzfreiheit
	R2i ($\mu\text{V} \times \text{ms}$)*	R2i ($\mu\text{V} \times \text{ms}$)	R2i ($\mu\text{V} \times \text{ms}$)	R2i ($\mu\text{V} \times \text{ms}$)
Kopf-schmerzseite	1362.8 ± 1002.6 *	573.1 ± 456.5	559.9 ± 331.7	659.2 ± 364.9
Nicht-Kopf-schmerzseite	740.1 ± 552.5	541.4 ± 449.7	506.9 ± 374.3	655.4 ± 361.7

Tabelle 3: AUCs der nBR-R2 Antworten bei Migräne- und Sinusitis-frontalis-Patienten, * $p < 0.05$

M I G R Ä N E			
ANOVA	df=1	F= 4.873	p=0.046
	R2i S+KS	R2i S+KS	R2i S+NKS
	gegen	Gegen	gegen
	R2i S+NKS	R2i SF+KS	R2i SF+NKS
T-Test	P= 0.018	P= 0.0003	NS

Tabelle 4: T-Test der nBR - R2-Antworten bei Migräne- und Sinusitis-frontalis-Patienten. S= Schmerz; SF= Schmerzfreiheit; KS= Kopfschmerzseite; NKS= Nicht-Kopfschmerzseite. NS= Nicht signifikant

	Migräne		Sinusitis	
	Schmerz	Schmerzfreiheit	Schmerz	Schmerzfreiheit
	R2i (ms)*	R2i (ms)	R2i (ms)	R2i (ms)
Kopf-schmerzseite	43.1 ± 6.0 *	47.2 ± 5.3	48.8 ± 5.9	47.8 ± 5.2
Nicht-Kopf-schmerzseite	46.0 ± 5.5	48.0 ± 4.4	49.2 ± 7.3	48.8 ± 6.0

Tabelle 5: Beginnlatenzen der nBR - R2-Antworten bei Migräne- und Sinusitis-frontalis-Patienten, * $p < 0.05$

*R2i – R2 Antwort ipsilateral

MIGRÄNE			
ANOVA	df=1	F= 13.257	p=0.003
	R2i S+KS	R2i S+KS	R2i S+NKS
	gegen	Gegen	gegen
	R2i S+NKS	R2i SF+KS	R2i SF+NKS
T-Test	P= 0.035	P= 0.0009	NS

Tabelle 6: *T-Test der Beginnlatenzen der nBR - R2-Antworten bei Migräne- und Sinusitis-frontalis-Patienten.*

S= Schmerz; SF= Schmerzfreiheit; KS= Kopfschmerzseite; NKS= Nicht-Kopfschmerzseite. NS= Nicht signifikant

7.3 Verzeichnis der im Text verwendeten Abkürzungen

ASS= Acetylsalicylsäure

AUC= Area under the curve = Fläche unter der Kurve

BR= Blinkreflex

nBR= nozizeptiver Blinkreflex

c= contralateral

CT= Computertomographie

df= degrees of freedom

DNIC= diffus noxious inhibitory control system

i= ipsilateral

iv.= intravenös

KS= Kopfschmerzseite

NKS= Nicht-Kopfschmerzseite

NS= nicht signifikant

LTM= pontine Neurone mit einem niedrigen Schwellenwert

mA= Milliampere

MANOVA= zweifaktorielle multivariable Analyse der Unterschiede

MRT= Magnetresonanztomographie

n= Propandenzahl

m= männlich

p= Signifikanzniveau

PET= Positronemissionstomographie

po.= per os

R1-R3= Komponenten des Blinkreflexes

S= Schmerz

SF= Schmerzfreiheit

VAS= Visuelle Analogskala – Maximalwert 10

w= weiblich

7.4 Danksagung

Ich möchte mich mit dieser Arbeit bei den Menschen bedanken, die mich zu jeder Zeit meines Lebens und vor allem in der durchaus auch schwierigen Phase der Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben. Zuerst danke ich meinen Eltern, die mir die Zielstrebigkeit und das Durchhaltevermögen vorgelebt haben. Sie waren es, die mir das Studium ermöglicht haben und mir stets Rat und Tat zur Seite standen.

Bei meinem Ehemann möchte ich mich ebenfalls bedanken, der mir den nötigen Zeitraum für die Durchführung der Arbeit, vor allem nach der Geburt unseres Sohnes, geschaffen hat. Es gab sehr viele Tage an denen er sich meine verschiedenen Ansätze und Überlegungen anhörte und mir immer das Gefühl gab Berge versetzen zu können.

Eine in erster Linie moralische und wissenschaftlich versierte Unterstützung erfuhr ich durch meinen Bruder, der mich stets daran erinnerte, dass man im Leben nicht aufgeben darf.

Natürlich bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. med. Z. Katsarava für seine Betreuung der Arbeit, den man sogar an den Wochenenden privat anrufen konnte, wenn eine weitere Frage auftrat.

Zum Schluss möchte ich all den Patienten danken, die an den Untersuchungen teilgenommen haben und ohne die diese Arbeit nie möglich gewesen wäre.

7.5 Lebenslauf

Name:	Britta Oster, geb. Duda aus Grevenbroich
Geburtsdatum:	07. Februar 1978
Geburtsort:	Kleve
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet, 1 Sohn
Schulbildung:	08/1984 – 07/1988 Christus König Grundschule 08/1988 – 06/1997 Johanna Sebus Gymnasium – Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Studium:	10/1997 – 05/2004 Studium der Medizin an der Universität Essen <ul style="list-style-type: none">• 08/1999: Physikum• 08/2000: 1. Staatsexamen• 03/2003: 2. Staatsexamen• 05/2004: 3. Staatsexamen
Assistentsärztin:	09/2004 – 06/2007: Innere Medizin an dem St. Elisabeth Krankenhaus Grevenbroich <ul style="list-style-type: none">• 07/2007 – dato: Elternzeit